

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N° —

685

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean Joseph DANIEL

né le 1^{er} Janvier 1911 à Saint-Denis (Seine)

Les essais de vitaminothérapie
préventive dans la poliomyélite
aiguë expérimentale

Président : M. TANON, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1939

682

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean Joseph DANIEL

né le 1^{er} Janvier 1911 à Saint-Denis (Seine)

Les essais de vitaminothérapie
préventive dans la poliomyélite
aiguë expérimentale

Président : M. TANON, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1939

LE DOYEN..... TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CHIRAY.
Clinique médicale.....	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
	LEREBOULLET.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux.....	CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses.....	GOSSET.
Clinique chirurgicale.....	GREGOIRE
	LENORMANT.
	TERRIEN.
Clinique ophtalmologique.....	CHEVASSU.
Clinique urologique.....	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique.....	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie...	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose.....	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte...	MATHIEU.
Clinique de cardiologie.....	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie.....	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale.....	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE... Pathologie chirurgicale.
BARIETY... Pathologie médicale.
BENARD (Henri) Pathologie médicale.
BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin)... Hydrologie.
BOULIN..... Pathologie médicale.
BULLIARD... Histologie.
CATHALA... Pathologie médicale.
CHEVALLIER Pathologie médicale.
COSTE..... Pathologie médicale.
DOGNON.... Physique.
FEY..... Urologie.
FUNCK..... Pathologie chirurgicale
GALLIARD.. Parasitologie.
GASTINEL... Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
GAYET..... Physiologie.
DE GENNES. Pathologie médicale.
GIROUD.... Histologie.
HAGUENAU. Pathologie médicale.
HALPHEN... Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN.. Anatomie pathologique
JOANNON... Hygiène.
LACOMME... Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL Obstétrique.
LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
LAVIER..... Parasitologie.
LELONG..... Pathologie médicale.
LEMAIRE.... Pathologie expérimentale.
LEVEUF..... Pathologie chirurgicale
Mlle J. LEVY. Pharmacologie.
LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
MENEGAUX. Pathologie chirurgicale.
MOLLARET.. Pathologie médicale.
MOREAU.... Pathologie médicale.
MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN... Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE Médecine légale.
PORTES..... Obstétrique.
RENARD.... Ophtalmologie.
RICHET..... Physiologie.
SENEQUE... Pathologie chirurgicale
TURPIN..... Pathologie médicale.
VIGNES..... Obstétrique.
WILMOTH... Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE... Pathologie chirurgicale.
BUSQUET... Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT..... Physiologie.
GUENIOT.... Obstétrique.
HEITZ-BOYER Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS Pathologie chirurgicale
LE LORIER.. Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE... Parasitologie.
SCHWARTZ.. Pathologie chirurgicale
VAUDESCAL. Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	Clinique médicale.	BASSET.....	Clinique chirurgicale
AUBERTIN.....		BROCQ.....	
BRULE.....		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER.....	
DONZELOT.....		MOURE.....	
DUVOIR.....		QUENU.....	
LIAN.....		VELTER.....	
PASTEUR - VAL- LERY-RADOT.			
SEZARY.....			

MM.	
ECALLE.....	Clinique obstétricale.
METZGER...	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé...	Education physique.
LEDOUX-LEBARD.....	Radiologie clinique.
RUPPE.....	Stomatologie.
WEIL-HALLE.....	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MA TANTE

A MA SOEUR

A MON BEAU-FRÈRE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

*Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine.*

*Conseiller Technique Sanitaire au Ministère
de la Santé Publique.*

*Inspecteur général des Services techniques d'hygiène
à la Préfecture de Police.*

Directeur de l'Institut d'Hygiène.

Officier de la Légion d'Honneur.

*Qui nous a fait le très grand hon-
neur de présider notre thèse.*

INTRODUCTION

En quelques années nos connaissances sur les vitamines se sont considérablement étendues. La constitution chimique de ces corps naguère encore mystérieux est maintenant connue complètement ou partiellement. Même la vitamine C est préparée par voie synthétique, depuis 1933 ; plus récemment la lactoflavine, préparation la plus active de vitamine B₂, a été obtenue par le même moyen. « On a pu déterminer les conditions qui permettent artificiellement, à partir de corps à structure bien définie, tous de la nature des stérols, d'obtenir une substance possédant les propriétés de la vitamine D » (L. RANDOIN). Ces recherches ont permis de joindre aux méthodes de titrage biologique des méthodes de dosage chimiques qui, pour se baser sur des réactions non spécifiques et manquer de précision n'en rendent pas moins de précieux services. Les propriétés chimiques de ces substances nous sont de jour en jour mieux connues.

Ainsi après avoir mis en évidence les relations entre certaines maladies fort anciennement connues et le régime alimentaire, créé la notion de carence alimentaire et découvert les avitaminoses, on est parvenu à isoler et bien connaître les agents responsables de ces affections. La connaissance des avitaminoses a conduit à soupçonner et à rechercher les états intermédiaires entre la carence complète et la saturation de l'organisme en vita-

mines ; le bien-fondé de cette hypothèse fut rapidement démontré et les avitaminoses frustes mises en lumière.

Les rapports ainsi établis entre les vitamines et les maladies que leur carence provoque, révélaient du même coup le rôle trophique et physiologique de ces corps.

De nombreux chercheurs ont alors mis à l'étude l'utilisation de ces propriétés biologiques, par emploi de vitamines en excès, dans les maladies dont certains de leurs symptômes sont comparables à ceux des avitaminoses et dont la pathogénie par carence a de ce fait été envisagée.

La vitaminothérapie ainsi créée compte maintenant de nombreux succès, à tel point que dans certains cas les lésions traitées sont maintenant regardées comme dues à des avitaminoses.

L'appauvrissement de l'organisme en certains facteurs dans les maladies infectieuses ont amené à rechercher l'influence de la vitaminothérapie dans les maladies infectieuses. Bien des auteurs n'y croyaient guère et il est prudent de ne pas fonder des espoirs exagérés sur cette thérapeutique, à la suite des succès enregistrés surtout au laboratoire. En effet, chez les sujets carencés les infections ne sont pas plus graves disait LESNÉ, elles sont favorisées par le déséquilibre de l'organisme que créent les avitaminoses, d'où chez eux les succès de la vitaminothérapie, mais celle-ci n'apporte aucun bénéfice aux sujets normaux.

Mais les recherches expérimentales et cliniques ont montré cependant que la vitamine C, en particulier, les

vitamines B₁ et B₂ avaient une action favorable sur le cours des maladies infectieuses. C'est surtout la vitamine C qui s'est montrée efficace. Pratiquement c'est dans la diphtérie, la pneumonie et aussi la tuberculose expérimentale qu'on a obtenu les meilleurs résultats.

La notion de la nature infectieuse de la maladie de Heine-Medin et du neurotropisme de son virus ont conduit certains auteurs à étudier l'emploi de ces vitamines, C et B₁, dans le traitement de cette redoutable maladie, dont les épidémies sont actuellement de plus en plus fréquentes, et qui reste à l'état endémique dans l'intervalle.

C'est en Amérique du Nord, qu'ont été faites ces recherches, ce qui s'explique par la fréquence et l'étendue des épidémies dans ce pays où il ne se passe pas d'années sans que de nombreux cas soient signalés.

Les travaux résumés ici ont trait à la poliomyélite expérimentale du singe, mais celle-ci ressemble beaucoup à la maladie humaine ; les conclusions ont donc un intérêt pratique quoiqu'on ne puisse passer du domaine expérimental au domaine pratique sans prudence.

EFFET PRÉVENTIF DE LA C VITAMINOTHÉ- RAPIE SUR LA POLIOMYÉLITE AIGUE EXPÉRIMENTALE

L'étude de l'influence de la vitamine C sur la poliomyélite expérimentale a été entreprise par C. W. JUNGEBLUTT de New-York.

JUNGEBLUTT étant donnée la sensibilité bien connue du virus de la poliomyélite aux agents oxydants, tels que le permanganate de potasse, l'eau oxygénée, etc., entreprit de rechercher si les substances virulicides de l'organisme, capables de détruire le médullovirus, ne devraient pas cette activité anti-infectieuse à un pouvoir oxydant.

En étudiant systématiquement leur répartition dans tous les organes et liquides physiologiques, il constata leur présence dans le sérum, les larmes, le placenta, l'urine de femme enceinte, les extraits des deux parties des glandes surrénales. Un rapprochement se fit alors dans son esprit entre le pouvoir antipoliomyélitique de ces extraits surrénaux, leur teneur considérable en vitamine C et le pouvoir destructeur de l'acide ascorbique vis-à-vis de la toxine diphtérique *in vitro*, et il conçut un travail en vue de rechercher si l'acide ascorbique ne

jouissait pas du même pouvoir vis-à-vis du virus de la poliomyélite.

Méthode employée : A cet effet, l'auteur se servit des préparations suivantes :

Le prélèvement de la partie surnageante d'une suspension centrifugée de moelle de singe mort au cours d'une poliomyélite expérimentale à virus Ayccock fut mêlé à la dose de 0,1 cc, plusieurs fois supérieures à la dose pathogène minima, à des quantités de vitamine C naturelle cristallisée comprises entre 100 et 0,05 milligrammes, dissoutes dans 1 cc. d'eau préparée à partir d'une solution mère d'acide ascorbique à 5 %. Les solutions dont l'acidité trop grande pouvait fausser les résultats furent ramenées au PH 6,6 à 6,8 par une solution de soude à N/10 juste avant la réalisation des mélanges à éprouver. Le médullovirus résiste à une telle acidité un temps suffisant.

La même suspension de virus destinée à la même dose aux animaux témoins, fut amenée au même volume de 1 cm³ par addition d'eau salée.

Tous ces mélanges portés à l'étuve à 37° pendant une heure et demie et mis à la glacière durant une nuit furent injectés le lendemain dans le cerveau de 35 rhésus dont 5 témoins. Tous ces singes furent mis en observation pendant un mois.

Les résultats se montrèrent favorables en ce qui concerne les doses moyennes, négatifs pour les doses extrêmes. A mesure qu'on s'éloigne de celles-ci, on voit, en effet, que le virus s'est montré sans action dans un nombre de cas qui va croissant, en sorte qu'on arrive à une

dose optima semblant siéger entre 10 et 5 mg. d'acide ascorbique. Au-dessous d'un mg, les cas de paralysie complète se font de plus en plus fréquents pour devenir de règle aux plus petites doses, soit 0 mg 05. Le même résultat réapparaît dès que la dose dépasse 50 mg. Tous les singes survivants sans paralysie furent réinoculés un mois plus tard et firent tous une paralysie typique, sauf un, mort le quinzième jour sans signe de poliomyélite.

Donc la vitamine C en très petite quantité peut tuer le médullovirus. Il est bon de noter que deux substances aussi différentes que ce virus et la toxine diphtérique sont rendues inactives par trois substances fortement réductrices toutes contenues en forte proportion par les surrénales : adrénaline, cortine, et acide ascorbique. Peut-être y a-t-il là plus qu'une coïncidence ; d'autre part, d'après l'auteur, que la teneur du système nerveux central en facteur C est du même ordre de grandeur que les doses efficaces de ces expériences.

Prenant pour base les résultats encourageants de ce travail, l'auteur entreprit de rechercher si l'acide ascorbique avait un pouvoir « thérapeutique et prophylactique » *in vivo*.

29 rhésus reçurent en injection intracérébrale de la même préparation virulente que les macaques du travail précédent, mais sans vitamine C. Celle-ci fut introduite par injection sous-cutanée, en commençant le jour même de l'infection, à la dose de 5 mg., de 50 à 100 mg., et de 100 à 700 mg. selon le groupe de singes.

Le 1^{er} lot en entier survécut sans faire de paralysie.

Mais dans le deuxième il n'y eut que 2 survivants sur 16 bêtes inoculées, dont 3 firent une paralysie le 15^e jour de l'infection seulement. Quand aux 9 singes du dernier groupe, ils succombèrent tous après paralysie. Les 10 témoins accompagnant les rhésus traités furent paralysés. Le nombre d'animaux employés était trop petit pour qu'on pût tirer de ces résultats des conclusions sûres. D'où mise en route d'une deuxième série d'épreuves portant cette fois sur un plus grand nombre d'animaux.

Des rhésus de 2 à 3 kilogrammes furent inoculés comme précédemment mais par les doses différentes suivantes : 0,1 cc. — 0,05 cc. — 0,01 cc. Ils étaient répartis dans onze séries d'importance variable selon la dose de vitamine injectée, les plus nombreuses correspondant aux doses moyennes. L'acide ascorbique fut administrée sous forme d'injections sous-cutanées, quotidiennes, pendant quinze jours à partir du jour de l'inoculation dans 9 séries, du 2^e au 3^e jour chez quelques animaux des deux dernières séries et à des doses s'étendant entre 5 et 700 mg. Le nombre des témoins qui accompagnaient chaque série en nombre variable, atteignaient parfois dans ces lots établis d'après les doses infectantes le même nombre que les animaux traités dans les groupes les plus nombreux.

Tous les animaux furent mis en observation pendant un mois, au bout duquel tous les survivants furent réinoculés afin de vérifier leur réceptivité à la maladie de HEINE-MEDIN. Les autres, morts ou paralysés, étaient autopsiés et leur moelle soumise à un examen histologique pour confirmation de diagnostic.

Résultats suivant les doses thérapeutiques :

L'examen des résultats montre que les 10 singes traités par les doses variant entre 100 et 700 mg. de facteur antiscorbutique succombèrent tous. Sur 19 rhésus ayant reçu de 50 à 100 mg. de vitamine C, 16 furent paralysés dont 3 tardivement, les 3 autres restèrent indemnes.

Les doses plus petites, de 5 mg. donnèrent de bien meilleurs résultats : sur 33 animaux ainsi traités, 16 survécurent sans paralysie, 2 autres firent une paralysie retardée (15^e et 16^e jour), les 15 restant succombèrent.

Parmi les 38 témoins on trouve 36 morts dont 2 après incubation prolongée et 2 survivants seulement.

Résultats suivant les doses de suspension virulente :

Ces résultats doivent aussi être considérés selon les doses de préparation virulente.

34 singes furent inoculés par 0 cc. 1 de cette préparation. 25 firent une poliomyélite typique — 3 une atypique — 6 seulement résistèrent au virus. Résultats encourageants cependant si on considère que la virulence de cette dose est telle que les 10 témoins correspondants à cette série succombèrent.

Avec des doses de moitié moindres, soit 0 cc. 05, les résultats seraient comparables n'était le petit nombre de singes dévolus à cette catégorie : 6 animaux seule-

ment dont 2 firent une poliomyélite typique, 3 une atypique, et 1 seul resta indemne. Les 7 témoins furent tous malades, dont 1 seul tardivement.

Enfin avec les doses les plus petites (0,01 cc.), sur 22 bêtes, 12 échappèrent au mal, les 10 autres furent malades.

Parmi les 12 témoins, on observe 10 malades dont 1 ne fut atteint que le 16^e jour après inoculation.

En considérant ces chiffres, on peut conclure que mêmes les animaux infectés par les plus grandes doses ont bénéficié de la vitaminothérapie, mais les résultats sont remarquablement améliorés par une infection plus légère.

Si on examine les cas où sont réunies ces deux conditions favorables : petites doses d'agent thérapeutique et virulent, c'est-à-dire 5 mg. et 0,01 cc. on trouve que sur 10 singes dont le traitement fut immédiatement commencé, 7 échappèrent au mal.

Sur 9 singes dont le traitement ne fut commencé que le 3^e ou le 4^e jour après inoculation, 4 se montrèrent réfractaires.

Sur 12 témoins, 2 seulement ne furent pas atteints.

Dans l'ensemble, le traitement par injection quotidienne de 5 mg. de facteur C semble réduire les accidents de poliomyélite de moitié. Les proportions sont en effet les suivantes : sur 33 singes traités par 5 mg. de vitamine C, on trouve 51,5 % de malades contre 94,7 % chez les témoins ; la morbidité a donc été réduite de 45 %.

Parmi les animaux réunissant les 2 conditions les plus favorables, on trouve 42,1 % de paralysie, contre 83,3 % chez les témoins correspondants : à très peu de chose près le pourcentage de malades se trouve diminué de moitié.

Ces résultats quoique enconrageants laissèrent l'auteur prudent dans ses conclusions étant donné le nombre restreint de témoins employés, et certains facteurs expérimentaux échappant au contrôle et qui ne sont pas sans influencer l'effet thérapeutique de l'acide ascorbique.

Aussi ces expériences furent-elles poursuivies dans un deuxième travail, non seulement en vue de confirmer les résultats favorables du premier, en soumettant aux épreuves un plus grand nombre de singes, mais pour étudier plus particulièrement trois points : 1° détermination d'un dosage optimum thérapeutique.

2° Etude du traitement commencé après un délai variable.

2° Mode d'inoculation et race de virus différents dans un lot de 30 animaux traités et leurs 5 témoins.

L'introduction du virus se fit par voie nasale par dé-

1° l'emploi de vitamine C synthétique chez certains sujets.

Les conditions expérimentales étaient les mêmes qu'antérieurement, sauf sur deux points importants :

Cette fois 282 singes furent utilisés dans les expériences proprement dites auxquels on adjoignit 98 témoins.

3° Comparaison des effets thérapeutiques des vitamines C naturelles et synthétiques.

pôt sur la muqueuse, au lieu de la voie intracérébrale habituelle. Cette modification du procédé d'inoculation est intéressante, car elle le rapproche du mode d'inoculation naturel, probablement le plus fréquent chez l'homme. Le virus Aycock fut remplacé par le R. M. V. (Rockefeller mixed virus), virus qui provoque une poliomyélite dont l'incubation est plus courte que celle de la poliomyélite à virus Aycock.

Les préparations d'acide ascorbique cristallisé synthétique et naturel, se montrèrent identiques sous le rapport du pouvoir réducteur recherché par la réaction à l'indolphénol. Mais les bandes d'absorption étaient légèrement différentes et le produit naturel contenait 2,5 % d'impuretés.

Les animaux furent répartis en 12 séries dont 2 réservées aux expériences avec inoculation intranasale. Dans certaines de ces séries les deux sortes de vitamine furent employées pour que les résultats fussent plus strictement comparables.

Le traitement, commencé entre le 1^{er} jour inclus et le 5^e jour après infection, est le même que précédemment : injections sous-cutanées quotidiennes de facteur C pendant 15 jours. La même ligne de conduite fut observée vis-à-vis des animaux morts ou paralysés.

Résultats :

En ce qui concerne les rhésus inoculés par voie intracérébrale, les 10 séries présentaient toutes un certain

nombre de survivants indemnes, nombre variable suivant les groupes, tandis qu'on ne trouvait de témoins survivants que dans 3 séries dont 2 comprenaient les singes infectés par les plus petites doses de virus c'est-à-dire 0,01 ou 0,02 cc.

C'est ainsi que dans l'une de ces dernières séries comptant 27 animaux, on trouve 16 rescapés soit 59,2% de succès, tandis que sur 9 témoins, 3 d'entre eux survivent soit 33,3 % du groupe.

Dans la série suivante, on trouve 42,3% de succès (11 survivants sur 26 sujets), contre 12,5% de témoins réfractaires (1 survivant sur 8 sujets).

Dans la dernière série, il y avait 24,4% de succès (12 survivants sur 26 sujets) contre 10% de témoins non réceptifs (1 survivant sur 10 animaux).

Si la légèreté de l'infection a évidemment élevé le nombre de rhésus échappant au mal et explique ainsi la grande proportion de cas à terminaison heureuse parmi les animaux traités il faut remarquer que cette proportion est beaucoup moins considérable parmi les témoins.

Il est donc certain que la vitamine C s'est opposée à l'activité pathogène du virus, et peut-être considérée comme un agent antipoliomyélitique.

Différence entre les deux vitamines :

Une observation importante s'impose : l'activité de l'acide ascorbique naturel est singulièrement plus grande que celle de la vitamine C synthétique.

Sur 181 rhésus traités par la préparation naturelle on trouve 58 survivants sans signe de paralysie soit 32%, et 16 cas de paralysie tardive (8,8%).

Tandis que chez les 101 macaques traités par le produit synthétique, 11 échappèrent au mal soit 10,8% et 14 firent une poliomyélite atypique (13,8%).

Si on compare ces pourcentages avec ceux des 98 témoins comprenant 5 réfractaires (5,1%) et 2 malades tardivement (2%), il est évident qu'il y a 6 fois plus de singes résistant au médullovirus, parmi ceux qui furent traités par la vitamine C naturelle que parmi les témoins, tandis que dans la catégorie des sujets traités par la vitamine C synthétique, cette proportion n'est plus que deux fois celle des témoins.

Le nombre des poliomyélites atypiques chez les animaux traités est respectivement 4 fois et demie et 7 fois celui réservés chez les témoins. La différence entre les deux groupes traités est donc moins grande à ce point-de-vue qu'à celui des animaux indemnes, mais elle est à l'avantage de la vitamine synthétique ; elle en est d'autant plus sensible, estimons-nous, contrairement à l'auteur qui considère cette différence comme négligeable. Il convient de noter que l'anomalie de ces « poliomyélites atypiques », consiste en un allongement de l'incubation, période qui s'étend selon les cas au-delà du 14^e jour jusqu'au 47^e jour. Mais la longue durée de cette incubation n'atténuait en rien la violence de l'infection et n'était pas due davantage à une immunité relative, car la majorité des singes ainsi tardivement atteints fit des poliomyélites parfois très sévères.

Résultats d'après la dose de vitamine C employée :

Les résultats étudiés d'après la dose thérapeutique ne se prêtent pas à une bonne interprétation, car dans chaque série se trouvent mêlés des sujets dont le traitement ne fut pas commencé le même jour. Quoiqu'il en soit, il y a peu de différence dans le nombre de survivants de chacune de ces séries : 30 à 32,9 % pour les animaux traités par l'acide ascorbique naturel ; 10,4 à 13,3 % pour ceux qui reçurent de la vitamine C synthétique. A noter que dans cette catégorie, quatre singes traités par 100 mg de facteur C périrent tous.

Résultats obtenus par les doses comprises entre 5 et 25 mg. de vitamine C naturelle :

En détaillant ces résultats, il semble que les quantités de vitamine C naturelle comprises entre 5 et 25 mg aient les mêmes propriétés thérapeutiques. On trouve en effet que la moyenne des succès se maintient entre 22,5 et 25 %.

Supériorité du traitement retardé :

Si on diffère la première injection thérapeutique jusqu'au 2^e ou 3^e jour après injection du virus, ces proportions augmentent considérablement surtout celles qui concernent les rhésus traités par 5 mg : 41,6 à 48 % de

cas favorables dans ce dernier lot, contre 34,6 à 38,4% dans celui des sujets traités par 25 mg.

Mais ces chiffres doivent être considérés avec circonspection car une grande partie des sujets dont il est actuellement question n'avaient reçu que de petites quantités de virus d'où ce grand nombre de succès.

Aussi, compte tenu des résultats obtenus dans le cas d'infection par haute dose de virus, les fortes proportions de cas favorables doivent-elles être ramenées à des chiffres variant entre 30 et 35 %. Mais ces chiffres sont encore à l'avantage des doses thérapeutiques de 5 mg.

Si on étudie les résultats d'après la date de début du traitement, on constate qu'il faut des quantités d'autant plus forte de vitamine C que le retard apporté à la 1^{re} injection est plus grand. C'est ainsi que chez les animaux traités à partir du cinquième jour seulement, la moyenne des survivants non paralysés passe de 11,1 % à 20 % et atteint 30 % quand les doses thérapeutiques sont successivement élevées à 5 mg., 20 mg. et atteignent un poids variant entre 50 et 100 mg.

Résultats obtenus avec la vitamine C synthétique :

Les résultats obtenus avec ce produit sont beaucoup moins réguliers, aussi ne permettent-ils pas de tirer des conclusions nettes. Cela tient peut-être au petit nombre d'animaux soumis aux épreuves dans certaines subdivisions. Il semble cependant que les meilleurs résultats soient obtenus en reculant le début du traitement jus-

qu'au 3^e jour de l'incubation : on observe 20% de succès contre une marge de 0 à 5% dans les autres cas et 10,8% de moyenne générale. Mais ces pourcentages ont tendance à tomber quand le traitement ne commence que le cinquième jour, quelle que soit l'augmentation des doses thérapeutiques.

Résultats obtenus dans le cas d'inoculation par la muqueuse nasale :

Dans ce travail bien différent des précédents par plusieurs points importants, le nombre de rhésum expérimentés était relativement petit : 30 seulement qu'accompagnaient 15 témoins. Mais les résultats sont aussi nets que remarquables. Il convient de rappeler la méthode employée pour réaliser l'inoculation : instillation d'un centimètre cube d'une suspension de R. M. V. (Rockfeller mixed virus) à 5% (au lieu de 10 % dans les autres expériences) , dans chaque narine renouvelée au bout de quatre heures. Le traitement est le même que précédemment ; seul l'acide ascorbique naturel fut utilisé, et dans tous les cas le début du traitement fut immédiat.

Le bilan des recherches s'établit comme suit : sur 10 singes traités par des doses quotidiennes de 5 mg de vitamine C, aucun n'échappa au mal.

Parmi ceux qui reçurent 25 mg, 9 sur 10 succombèrent.

Mais sur 10 sujets traités par de fortes doses variant

entre 50 et 100 mg, 9 ne présentèrent aucun signe de paralysie.

Les 15 témoins furent tous paralysés.

Ces résultats sont donc fort encourageants ; il faut noter que les doses thérapeutiques à employer d'emblée sont du même ordre que les doses à utiliser dans le cas de traitement commençant le 5^e jour de l'incubation d'une poliomyélite à virus Aycock inoculée par voie intracérébrale.

Quoique les deux travaux diffèrent par quelques points importants, il n'est pas sans intérêt de comparer les résultats obtenus dans chacun d'eux. On voit ainsi que le pourcentage moyen de singes inoculés par voie intracérébrale et traités par la vitamine C naturelle sont de 30,65% dans le premier travail, 32% dans le 2^e. En ce qui concerne les témoins on trouve respectivement 5,5% et 5,1% de sujets non réceptifs.

Les résultats de ces travaux exécutés à des moments différents et donnant les mêmes moyennes, à peu de chose près, sont donc en accord estime l'auteur. Ces expériences portant sur l'observation de 243 sujets traités et 136 témoins, laissent peu de doute sur la justesse des conclusions.

Toutefois on voit que la proportion de succès thérapeutique dus aux doses de 5 mg. de C tombe du 1^{er} travail à l'autre, sans que cette chute soit d'une grosse importance d'après JUNGBLUTH.

Cet écart peut être mis sur le compte du nombre restreint d'animaux expérimentés en premier lieu. Il se

peut aussi que la pureté de la vitamine C naturelle ait une influence sur ses propriétés thérapeutiques, suffisantes pour provoquer cet écart si le degré d'impureté de la vitamine C naturelle était différent dans les deux préparations utilisées dans les deux travaux.

Pendant les premières expériences, JUNGEBLUTT avait fait diverses recherches annexes, en relations plus ou moins étroites avec la question étudiée.

Recherches diverses :

1° L'auteur essaya d'améliorer les résultats en modifiant le mode d'administration de l'agent thérapeutique. Toutes ces tentatives restèrent vaines, qu'il s'agît de réduction plus poussée de la dose d'acide ascorbique, 1 mg. et moins, d'augmentation graduelle de jour en jour, d'injection intraspinale ou pratiquée simultanément avec des injections de cortine.

2° On pouvait objecter que les variations considérables auxquelles est sujette la virulence du médullovirus de période en période, avaient pu se produire au moment des expériences dans un sens favorable. C'est pourquoi l'auteur note que des titrages de la virulence de la préparation employée avaient montré que la dose minima nécessaire pour paralyser un singe était bien au-dessus de 0,01 cc. à ce moment, alors que l'observation antérieure portant sur sept ans montrait que dans toutes les expériences faites pendant cette période 5 à 10 % des témoins inoculés avec ce virus restaient réfractaires à l'infection même aux doses de 1 cc.

3° Certains rhésus présentent une résistance naturelle au médullovirus telle que les doses massives restent sans effet sur eux, résistances individuelles plus nombreuses encore avec les petites doses. Pour déterminer dans quelle proportion se trouvaient les animaux jouissant d'une telle immunité parmi les singes restés indemnes après traitement, tous les survivants furent réinoculés au bout d'un mois après inoculation. Ils restaient 17, un certain nombre étant mort de maladies intercurrentes, dont 2 témoins. Après injection intracérébrale de 0,01 à 0,1 cc. de virus, tous succombèrent, sauf 1 parmi les singes précédemment traités et 1 témoin. On peut donc conclure que le lot de singes expérimentés était très réceptif, et que les survivants n'ont dû leur résistance qu'à la vitamine C injectée. L'auteur note en passant que ce résultat confirme son opinion sur l'immunité dans la poliomyélite, c'est-à-dire que celle-ci n'est pas conférée par une attaque non paralysante.

4° Pour étudier l'action de l'acide ascorbique in situ on injecta dans le cerveau de 4 singes 5 à 10 mg. de vitamine C puis 2 heures après, au même point, 0,05 cc. de virus. On fit subir la même opération à quatre autres animaux mais en inversant l'ordre des injections. Tous furent paralysés ainsi que les 9 témoins accompagnant l'expérience. Contrairement à ce qui se produit in vitro, il ne semble pas, d'après cette expérience, que la vitamine C ait un pouvoir neutralisant sur le médullovirus in vivo.

5° Les expériences de neutralisation in vitro furent recommencées avec une solution d'acide ascorbique dans du sérum de singe normal, pour déterminer une pro-

portion de cette substance optima et la comparer avec la concentration naturelle. Les résultats furent si confus et si irréguliers qu'on ne put en tirer aucune conclusion ferme sinon que l'activité du facteur C est soumise à des variations extrêmes lorsqu'elle s'exerce dans le sérum.

6° L'action des vitamines A et B fut étudiée de la même façon : injection intracérébrale de 0,1 cc. de virus ; injection sous-cutanée journalière pendant 15 jours de 100 mg. de carotène (Vit. A), chez 2 singes — de 1 mg. de levure de bière pulvérisée (vitamine B) chez 2 autres rhésus. Ces animaux ainsi que leurs 4 témoins furent tous paralysés.

7° L'auteur étudia également l'effet de la vitaminothérapie préventive. Nous verrons qu'elles eurent un résultat négatif.

Discussion et Conclusions.

La vitamine C a une action thérapeutique certaine dans la poliomyélite expérimentale.

Les travaux précédents montrent en effet que des injections sous-cutanées quotidiennes d'acide ascorbique poursuivies pendant quinze jours sont capables d'empêcher la maladie de se déclarer, dans un certain nombre de cas sinon dans tous.

Dès les premières travaux, la supériorité thérapeutique des petites doses s'affirme. C'est pour cela que dans le second travail, l'auteur utilise peu les doses thérapeutiques fortes. On trouve en effet 48,5 % de succès pour

les petites doses de 5 mg. contre 15,79 pour celles comprises entre 50 et 100 mg., 0 % pour les doses supérieures (100 à 700 mg.).

Ces chiffres atteignent le maximum lorsqu'ils concernent les conditions les plus favorables (doses les plus petites de virus alliées aux doses de 5 mg.) : on trouve alors 7 succès sur 10 animaux (70 %) si le traitement commence immédiatement ; 4 succès sur 9 animaux (44,4 %) si le traitement n'est entrepris que le 3^e ou 4^e jour.

Mais il faut tenir compte dans l'examen des résultats de la quantité de virus injectée : les petits volumes ont un pouvoir infectieux inférieurs, favorisant le nombre de cas heureux : les 2 seuls témoins sortis indemnes de l'épreuve avaient reçu de telles doses et parmi les singes traités par 5 mg., on constate 57,9 % de succès dans le groupe inoculé par 0,01 cc. de virus, contre 35,71 % chez les autres.

L'inefficacité complète de fortes doses de vitamine C (100 à 700 mg.) est remarquable et les résultats sensiblement moins bons obtenus par les doses de 50 à 100 mg : 15,79 %. Il semble, dit l'auteur, qu'il se produise là un phénomène comparable à l'inversion de l'action de la vitamine C lorsqu'elle est donnée à dose excessive. Mais on a vu qu'au cours du 2^e travail les hautes doses sont nécessaires dans certains cas.

On peut faire l'objection que les singes traités par plus de 100 mg. d'acide ascorbique avaient reçu presque tous de fortes doses de virus (26 sur 21 animaux), mais parmi les sujets inoculés de la même façon et traités par

les doses de 5 mg., on trouve 5 animaux ayant résisté au virus sur 14 soit 35,7 % de succès. Les fortes doses thérapeutiques ont donc une large part dans les insuccès qui les accompagnent.

En comparant les chiffres des deux travaux, l'auteur conclut qu'ils sont en accord, en se basant sur la proportion de succès, pris en bloc, par rapport aux témoins dans les deux séries d'expérience. On trouve en effet : 19 singes résistants sur 62 traités soit 30,65 % de succès contre 2 singes réfractaires sur 38 témoins, soit 5,3 %. Il y a donc 6 fois plus de survivants chez les singes traités que chez les témoins dans la 1^{re} série d'expériences.

Ce même rapport se retrouve dans le 2^e travail où on a 32 % de succès chez les rhésus traités (58 survivants sur 181 animaux) contre 5,1 % de témoins réfractaires (5 sur 98 témoins).

Mais nous estimons qu'il y a un certain désaccord entre ces deux bilans, apparaissant par l'étude plus approfondie de ces chiffres. Dans le 2^e travail les petites doses de 5 mg. gardent leur avantage mais diminué, car elle ne donne pas de résultats très supérieurs à celles de 20 mg. lorsqu'elles sont données le même jour que le virus lui-même injecté en petites quantités : on trouve pour ces deux doses de 22,5 à 20 % de succès. Dans les mêmes conditions on avait obtenu précédemment 70 % de succès sur un nombre d'animaux d'ailleurs bien moindre (10). Ce chiffre des premiers travaux était donc considérablement supérieur à celui du deuxième.

Si le traitement n'était commencé que 24 à 48 heures après l'inoculation, dans la dernière série d'expériences

les proportions de cas favorables atteignaient des chiffres variant entre 41,6 à 48 % pour les doses de 5 mg ; 34,6 à 38,4 % pour les doses de 25 mg.

Dans les expériences précédentes le traitement tardivement commencé avait agi favorablement sur 4 des 9 singes ainsi traités, ce qui donne 44,4 % de succès ; mais ces résultats se trouvent alors être sensiblement inférieurs à ceux obtenus par le traitement immédiatement commencé (70 %), en sorte que la conclusion à tirer ne pouvait qu'être contraire à celle tirée des expériences ultérieures.

Mais on voit que dans les deux travaux, les résultats concordent dans le cas de traitement à début tardif (44,4 % d'une part et de 41,6 à 48 % d'autre part). Il en est de même pour les témoins où on trouve 5,1 % et 5,3 % de singes immuns.

Nous croyons plus prudent de tenir compte des résultats du 2^e travail plutôt que de ceux du 1^{er} étant donné le plus grand nombre d'animaux employés, en ce qui concerne le traitement immédiatement commencé, que nous considérerons comme moins efficace que le traitement tardif.

Il s'agit ici des pourcentages obtenus en ne considérant que d'une façon mathématique le bilan des expériences, mais l'auteur a estimé avec raison que, compte tenu des résultats dans les autres séries, la proportion de succès dans les groupes de singes traités par 5 mg. n'aurait pas dépassé 30 à 35 % s'ils avaient été inoculés par les hautes doses de virus dans un nombre de cas proportionnellement aussi grand que dans les autres séries.

Mais la supériorité thérapeutique des petites doses établie dès les premières recherches n'est pas remise en question par cette rectification quoique la proportion des succès ait baissé considérablement.

Au fur et à mesure que le début du traitement recule il faut augmenter la quantité de vitamine C pour obtenir de bons résultats. Ceux-ci sont comparables aux précédents quand, le traitement ne commençant que le cinquième jour de l'incubation les doses thérapeutiques sont élevées jusqu'à une marge de 50 à 100 mg. doses qui s'étaient montrées peu efficaces dans les traitements plus précoces (15,78 de succès contre 30 %).

On a noté la différence surprenante de l'activité des deux espèces de vitamine, quoique, au point de vue physico-chimique, il n'y eut que de très légères différences entre elles. La vitamine synthétique se montre ici 3 fois moins active que le facteur C naturel. Toutefois la vitamine C synthétique se montre supérieure à l'autre sur un point secondaire ; le traitement par les vitamines allonge l'incubation, quand il n'empêche pas l'apparition de la poliomyélite, dans un nombre de cas plus grand que celui constaté chez les témoins. La proportion de ces cas est en faveur de la vitamine synthétique. Mais il faut rappeler qu'une incubation prolongée ne signifie pas atténuation de l'acuité de la maladie.

Les hautes doses de vitamine C synthétique sont tout aussi inefficaces que celles de vitamine C naturelle même dans le cas de traitement retardé jusqu'au 5^e jour de la maladie.

Cette inefficacité moindre de la vitamine C synthéti-

que est en accord avec des observations faites par d'autres auteurs.

JUNGBLUTT exprime l'idée que cette différence tient aux « impuretés » de la vitamine C naturelle, seule différence, avec les modifications du spectre d'absorption signalée.

Lorsque le virus est introduit par la muqueuse nasale on obtient d'excellents résultats à condition d'employer de grosses doses thérapeutiques : 50 à 100 mg. Les doses comprises entre 5 et 25 mg. n'ont absolument aucune efficacité. Ici, comme dans les cas de traitement retardé jusqu'au 5^e jour, on ne peut guère parler d'inversion de l'effet de la vitaminothérapie. Comparant les résultats obtenus dans ces deux cas, l'auteur pense que la nécessité des hautes doses de facteur C dans les expériences à inoculation intranasale vient de ce qu'il a employé non le virus AYCOCK ordinairement utilisé mais le R. M. V., qui donne une incubation plus courte, d'où l'obligation d'employer dès le 1^{er} jour, dans ces expériences, le traitement correspondant à un retard prononcé dans l'acte thérapeutique lorsqu'il s'agit d'une maladie de HEINEMEDIN à virus AYCOCK.

Mais nous ferons observer que les résultats sont bien meilleurs dans le cas d'infection par voie nasale (90 % de succès) que dans toutes les autres expériences (35 % au maximum), aussi l'explication ci-dessus n'est peut-être pas suffisante : le pourcentage de succès dans ces conditions n'aurait pas dû dépasser lui non plus 30 %.

Ces expériences par inoculation intranasale ont un intérêt pratique supérieur aux autres étant donné leur

très bon résultat et le mode d'inoculation se rapprochant de celui le plus fréquent chez l'homme.

Mais il faut noter que le nombre de sujets était relativement petit : 10 pour chacune des doses essayées. Il faudrait confirmer ces succès en répétant ces expériences sur un plus grand nombre d'animaux.

En résumé, l'activité thérapeutique de la vitamine C dépend d'après ces expériences :

- 1° de son dosage variable selon des conditions expérimentales ;
- 2° son origine ;
- 3° la race de virus employé ;
- 4° L'époque où débute le traitement ;
- 5° les différences individuelles des animaux.

LA VITAMINE C ET L'IMMUNITÉ NATURELLE DANS LA MALADIE HEINE-MEDIN

A la suite de ses premiers travaux, JUNGBLUTH aborde le problème du mécanisme de la vitaminothérapie qu'il cherche à accorder avec ses idées sur l'immunité naturelle dans la poliomyélite. Cet auteur a en effet sur cette question une opinion très différente de la théorie classique.

Classiquement on regarde l'immunité dans la poliomyélite comme liée à l'existence d'anticorps, tout comme dans n'importe quelle maladie infectieuse conférant l'immunité. Or, fait remarquer l'auteur, le nombre de cas dans la poliomyélite, homme ou singe, où le sérum après apparition d'une solide résistance à la réinfection contient des anticorps n'est pas aussi grand qu'il devrait l'être.

On a constaté l'échec de tentatives d'immunisation par un virus atténué par le formol chez des singes, l'inoculation du médullovirus de même race ayant été suivie de paralysie alors que l'essai d'immunisation avait été suivi de l'apparition d'anticorps.

L'auteur, afin d'éclaircir la question avait entrepris des recherches expérimentales d'où il résulte que l'apparition des anticorps est très irrégulière, totalement absente ou précoce à s'établir mais alors disparaissant vite, ou lente à s'établir, ou bien persistant tout le temps de

l'expérimentation. Dans ce dernier cas les rhésus étaient tous atteints de tuberculose, chose fréquente chez les singes en captivité, mais dont les animaux ne présentant pas d'anticorps ou seulement d'une façon éphémère ne portaient nulle trace.

Lorsque l'animal va être paralysé il y a souvent à la phase préparalytique apparition soudaine dans le sérum d'un pouvoir neutralisant ; ces anticorps n'ont donc pu empêcher la lésion du névraxe.

Chez les singes définitivement paralysés après une première infection, la réinoculation avec le même virus reste inefficace, qu'il y ait ou non des anticorps dans le sérum. Il n'y a donc pas de relation entre l'immunité acquise et la présence d'anticorps dans le sérum sanguin ; leur absence ne signifie pas persistance de la réceptivité.

Il n'y a pas non plus de rapport entre la durée et l'étendue des paralysies.

Dans les cas où il y a eu poliomyélite abortive provoquée par un virus atténué, et où occasionnellement des parénies passagères sont apparues, la réinoculation se montre efficace.

De ces deux dernières constatations expérimentales, JUNGEBLUTT conclut qu'il n'y a immunité acquise dans la maladie de HEINE-MEDIN que si celle-ci a provoqué des paralysies définitives même peu étendues. D'autre part, la réinoculation par de fortes doses de virus chez des singes pareillement immunisés, n'augmente pas la teneur du sérum en anticorps, même si celle-ci était nulle après la première inoculation.

De toutes ces constatations expérimentales et des observations faites antérieurement, l'auteur déduit que la formation d'anticorps dans la poliomyélite n'est qu'un phénomène accessoire de l'infection sans rapport avec l'immunité acquise, ou tout au moins n'a qu'un rôle très secondaire. L'immunité acquise n'étant pas liée au pouvoir neutralisant du sérum et n'apparaissant qu'après paralysie, l'auteur en conclut qu'elle est due à une lésion des cellules nerveuses engendrant un facteur immunisant local.

Il s'ensuit que l'introduction du médullovirus atténué ne peut entraîner cette protection des cellules nerveuses donc l'immunité. Si ces faits sont applicables à l'homme il s'ensuit que la vaccination est impossible puisque l'immunité qu'on cherche à obtenir est précisément liée aux paralysies qu'on veut éviter. Par emploi de virus atténué on a, de plus, provoqué de véritables paralysies infantiles, avec séquelles définitives. La vaccination n'est donc pas sans danger.

Toutefois dans certains cas la vaccination par virus atténué a entraîné l'immunité chez des singes sans qu'il y ait eu paralysie. Sans doute y avait-il lésion légère du système nerveux central mais définitive.

De tout ceci il résulte que l'immunité naturelle ne peut venir d'une série d'infections poliomyélitiques restées sans signes cliniques appréciables ou tout au moins importants, et il faut chercher une autre base à l'immunité naturelle.

lation étant intracérébrale, le système nerveux central

Il est vrai que dans la maladie expérimentale l'inocu-

est atteint directement par le médullovirus, ce qui n'est pas dans la maladie humaine, où la porte d'entrée est tout autre. En sorte que dans ce dernier cas il peut se produire des réactions sérologiques sans aucun rapport avec une lésion de l'axe cérébro-spinal. Il se peut donc que chaque nouvelle atteinte occulte ou discrète au cours d'épidémies successives, qui d'après la théorie classique va contribuer à la constitution de l'immunité naturelle, augmente le pouvoir neutralisant du sang, mais ce fait étant dû à un phénomène sérologique et non à des atteintes successives du névraxe d'après les expériences précédentes, il ne signifie pas que le sujet est désormais réfractaire au médullovirus.

Il nous semble que si cette conception est la bonne, les lésions légères immunisantes et non paralysantes, dont l'auteur regarde l'existence comme probable, doivent être à la base de cette immunité.

En effet si le facteur immunisant est fixé dans le tissu nerveux par une lésion anatomique entraînant une paralysie, il vous semble que seul le segment du névraxe ainsi atteint se trouvera protégé et rien n'empêchera une récurrence de se produire sur une autre partie, puisque les facteurs immunisants ne peuvent se mobiliser pour aller protéger le segment de l'axe cérébrospinal attaqué, et que les anticorps sanguins sont inefficaces. Or la poliomyélite ne récidive jamais dans les expériences de JUNGEBLUTT et très rarement chez l'homme. Il faut donc admettre, si on adopte la conception de JUNGEBLUTT, qu'il y a lésion cellulaire à tous les étages du S. N. C., mais trop légères pour aller jusqu'à la destruction ou l'atrophie des neurones, et cependant suffisan-

tes pour assurer l'immunité. Cette hypothèse est nécessaire pour expliquer l'exceptionnelle récidence chez l'homme où l'on voit, dans la poliomyélite épidémique surtout, des cas fréquents de régression complète des paralysies même très étendues de la phase aigüe, après guérison.

D'autre part cette théorie suppose une inefficacité totale des sérums utilisés en thérapeutique, puisque les anticorps qu'ils contiennent ne peuvent s'opposer à la lésion nerveuse.

Or cette supposition, si elle est en accord avec l'opinion de certains médecins, dont JUNGBLUTH, sur la valeur de la sérothérapie dans la maladie de HEINE-MEDIN, s'oppose à celle d'aussi nombreux praticiens très partisans de cette thérapeutique.

Il nous semble que malgré les travaux de JUNGBLUTH sur l'immunité acquise, la nature infectieuse de la poliomyélite permet de supposer que l'immunité acquise ou naturelle ne diffère pas, dans cette maladie, de l'immunité vis-à-vis d'autres infections dont le mécanisme spécifique repose sur la présence d'anticorps dans le sérum.

On ne peut invoquer, comme le fait JUNGBLUTH, le fait que dans les expériences sur la vitamine C les animaux traités restés indifférents au virus, donc ne présentant pas de paralysies, ont presque tous succombé à une réinoculation pratiquée un mois après la première infection et n'avaient donc pas été immunisés par cette première atteinte. En effet l'apparition de l'immunité peut être plus tardive puisqu'elle ne s'établit qu'en-

tre le 26^e et le 33^e jours après inoculation (FLEXNER, LEVADITI).

Etant donné que pour JUNGEBLUTT l'immunité naturelle dans la maladie de HEINE-MEDIN dont jouit la grande majorité des hommes, ne réside pas dans les propriétés anti-infectieuses du sérum, il est amené à penser que la réceptivité dans cette maladie est due à un défaut de développement de l'agent naturel de défense qu'il pensait être de nature hormonale ou vitaminique et non spécifique. Aussi doit-on rechercher ce corps immunisant pour en accroître la quantité jusqu'aux doses normales chez les sujets réceptifs.

Rôle de la vitamine C dans l'immunité.

A la suite de ses travaux, il semble à l'auteur qu'un de ces agents (ils sont peut-être plusieurs) puisse être la vitamine C et cette opinion se trouve appuyée par différentes constatations que voici :

Tous les liquides organiques normaux capables de neutraliser le médullovirus contiennent de l'acide ascorbique : sérum, larmes, urine de femme enceinte, extraits surrénaux et placentaires.

Après les surrénales, c'est le tissu nerveux du névraxe qui en contient le plus.

Cette vitamine est particulièrement abondante chez le nouveau-né et le nourrisson, qui ont, cela ne fait aucun doute pour l'auteur le pouvoir de faire la synthèse

de vitamine C jusqu'à la fin de la première année. C'est précisément quand cette faculté disparaît, qu'apparaît la plus grande réceptivité de l'enfant insensible à la paralysie infantile pendant les premiers mois de sa vie, à part quelques exceptions. L'avitaminose complète ne serait pas nécessaire pour entraîner la réceptivité, la carence partielle suffirait, carence qui commence à des chiffres plus élevés chez l'enfant que chez l'adulte étant donné ses besoins considérablement supérieurs. Cette insuffisance en vitamine C surviendrait à certains moments comme le suggèrent les variations saisonnières de la teneur en facteur C du lait de vache surtout, source importante d'acide ascorbique pour l'enfant, et les changements survenant dans l'excrétion urinaire.

De même les lésions importantes des surrénales et la diminution de leur pouvoir réducteur dans la poliomyélite font penser à un rapport entre cette maladie et le métabolisme de la vitamine C.

L'auteur fait un rapprochement entre les troubles digestifs de la maladie et ceux de l'hypovitaminose C. Ces troubles sont responsables, chose bien connue, d'une nouvelle perte en acide ascorbique. De tout ceci il résulterait un appauvrissement suffisant des réserves en vitamine C permettant au médullovirus toujours présent de devenir pathogène.

Mais à tout ceci, l'auteur lui-même fait les objections suivantes : Ses propres expériences lui ont montré qu'in vitro le cerveau du singe, pas plus que les surrénales, ne neutralise le virus de la poliomyélite.

La concentration de la vitamine C dans les tissus di-

minue avec l'âge alors que la réceptivité à la maladie de HEINE-MEDIN augmente au contraire.

Les cobayes sont réfractaires à la poliomyélite, ils font cependant partie du groupe des animaux carençables. Un travail ultérieur de JUNGBLUTH nous montre même que le titre en acide ascorbique des tissus est même légèrement inférieur chez le cobaye à celui de l'homme sensible à la poliomyélite. On trouve en effet pour 1 g. de tissu :

Cerveau : 0 mg. 14 contre 0,15 chez l'homme.

Surrénale : 0 mg. 30 à 0 mg. 70 contre 0,50 chez l'homme. Ce chiffre est même parfois inférieur à celui du rhésus (0 mg. 4).

Comment la vitamine C, conclut l'auteur, agit-elle ? il se peut que ce soit directement, ou par stimulation d'un système endocrine, ou par modification du terrain.

A ces critiques que l'auteur présente, nous ajouterons que parmi les liquides et extraits biologiques capables d'inactiver in vitro le médullovirus, il ne fait pas figurer un grand nombre d'autres substances biologiques contenant cependant de notables proportions de facteur

C: Le liquide céphalo-rachidien a une forte teneur en acide ascorbique (2,2 à 2,8 mg. % chez l'enfant, 1 à 0,8 % chez l'adulte d'après MARINESCO). L'hypophyse a une concentration supérieure à celle du S. N. C. Celle du foie, du rein, des glandes génitales, du corps jaune est comparable à celle du névraxe. L'auteur fait lui-même l'observation qu'in vitro le cerveau et même la surrénale ne neutralise pas le médullovirus, il doit en être de même pour les autres organes que nous venons de citer. Ceci est à rapprocher du fait que l'addition de vi-

tamine C au sérum a donné des résultats si irréguliers dans l'inactivation du virus qu'aucune conclusion ferme n'a pu en être tirée. De même l'injection intracérébrale au même point et presque simultanée de vitamine et de virus ne donna que des échecs thérapeutiques.

Nous pensons donc que si tous les organes ou liquides de l'économie doués de propriétés médullovirulicides contiennent de la vitamine C, la réciproque n'est pas vraie ; on ne peut donc guère se fonder sur ce fait pour affirmer le rôle prédominant du facteur anti-scorbutique dans l'immunité naturelle antipoliomyélitique.

L'auteur regarde comme certain le pouvoir des nourrissons de faire la synthèse du facteur C. L'existence de ce pouvoir est très discutée, et il a semblé à MOURIQUAND que cette aptitude n'existe pas chez les jeunes cobayes aussi bien avant qu'après la naissance. Le fœtus d'une mère scorbutique est atteint très souvent lui-même de lésions de scorbut et que ses organes notamment les surrénales ne présentent pas la réaction de GIROUD et LEBLOND. Observons aussi que la maladie de BARLOW serait impossible chez les nourrissons avant la fin de la première année s'ils possédaient un tel pouvoir, à moins d'en admettre l'inconstance ou la grande fragilité mais la sensibilité à la poliomyélite suivrait les mêmes variations.

Quant aux lésions des surrénales, on en constate dans maintes maladies infectieuses, et elles peuvent être mises sur le compte du rôle anti-infectieux de ces glandes, rôle assuré peut-être en partie par l'abondante réserve d'acide ascorbique qu'elles contiennent étant donné les

propriétés anti-infectieuses de cet acide. Ces lésions pas plus que la diminution du pouvoir réducteur des surrénales ne prouvent que la vitamine soit le facteur naturel non spécifique chargé plus particulièrement de la lutte contre le médullovirus.

La teneur de la surrénale en vitamine C baisse plus encore dans la diphtérie qui, de plus, bénéficie elle aussi des effets bienfaisants de la C vitaminothérapie. Or, l'efficacité de la sérothérapie ne saurait être mise en doute ici, pas plus qu'on ne saurait nier que la base de l'immunité acquise est constituée par la présence d'anticorps dans le sérum, théorie classique qui permet de lier l'immunité naturelle à des atteintes latentes ou peu accentuées dans la diphtérie. La vitamine C a donc une action thérapeutique dans une maladie infectieuse où cette action ne saurait être à la base de l'immunité ; on peut donc penser que c'est une même action thérapeutique indépendante de l'immunité qui la fait agir favorablement dans la maladie de HEINE-MEDIN.

JUNGBLUTT suppose que le virus constamment présent ne peut exercer son action pathogène tant que les réserves en vitamine C sont suffisamment abondantes, mais que cela lui devient possible s'il se produit un abaissement suffisant du niveau des réserves d'acide ascorbique. Ces carences partielles seraient dues à des variations saisonnières de la concentration du lait de vache en facteur antiscorbutique. Mais chez les enfants qui ont atteint l'âge de prédilection de la poliomyélite le lait n'est plus l'aliment exclusif et le régime est varié ; cet appauvrissement se produit surtout lorsque l'apport alimentaire diminue. Or c'est précisément en été à l'épo-

que où les épidémies de paralysie infantile apparaissent que la plupart des produits végétaux frais contenant une quantité de vitamine C d'autant plus importante qu'ils sont moins mûrs, les besoins en facteur C étant proportionnels à la croissance, peuvent entrer dans la composition des repas et relever ou maintenir le niveau organique en vitamine C malgré l'arrêt de la condamnation des fruits du genre citrus connus pour leur richesse en acide ascorbique.

L'augmentation estivale des réserves de vitamine C a été notée par JUNGLEBUTT lui-même ultérieurement chez les singes à partir du mois de juin. FRIDERICIA et TRIER ont trouvé au Danemark que la concentration du sérum passait de 3 à 4 mg. par litre de sérum pendant les mois d'été (Juin à Octobre) à un poids variant entre 2 à 3 mg. pendant les mois d'Octobre à Novembre sans qu'il y ait eu une explication pathologique de la chute de ces chiffres. Cet accroissement de la teneur des tissus en vitamine C se produisant précisément à l'époque des épidémies de poliomyélite s'oppose à la théorie de JUNGLEBUTT.

Il y a de plus une fréquence de l'hypovitaminose C très supérieure à celle de la poliomyélite, qui nous font douter que la résistance naturelle à la poliomyélite soit en rapport avec l'abondance des réserves d'acide ascorbique, car au moment des épidémies les cas seraient beaucoup plus nombreux qu'ils ne sont.

GOETHLIN à l'aide de son procédé de recherche du préscorbut par le brassard a trouvé 18 % de carence préscorbutique au Danemark. La plupart des auteurs

admettent des chiffres voisins d'un mg. pour les besoins journaliers en vitamine C chez l'homme dans les conditions ordinaires soit de 50 à 70 mg. par jour ; BICKEL, admet de 50 à 200 mg., GOETHLIN, 19 à 27 seulement. Or le régime de certaines classes de la société, de certaines collectivités ne fournit quotidiennement qu'une ration très inférieure à ces derniers chiffres. A l'hôpital la quantité fournie ne dépasse pas souvent 10 à 15 mg.

Il n'y a donc rien de surprenant dans la pauvreté des tissus en vitamine C : au lieu de 140 mg. pour 100 g. de tissus dans les surrénales, AUSSION ne trouve que 39,3 mg. chez les personnes de 11 à 45 ans — 23 mg. de 46 à 77 ans. Les dosages de JUNGBLUTH donnent 50 mg. Dans le foie AUSSION trouve 11 à 15 mg. pour 100 g. au lieu de 20 mg. GIROUD a toujours trouvé des chiffres très faibles ; dans les surrénales par exemple il obtient en moyenne des chiffres de 48 mg. chez l'enfant, 15 mg. chez l'adulte, 7 mg. chez le vieillard.

On voit donc que les hypovitaminoses C sont aussi profondes que répandues, et qu'elles permettraient des cas de paralysie infantile bien plus nombreux pendant les épidémies si la vitamine antiscorbutique était l'élément fondamental de l'immunité naturelle dans cette maladie.

Toute cause diminuant la teneur en facteur C devenant susceptible de provoquer la maladie de HEINE-MEDIN, les maladies infectieuses dont c'est le cas, devraient être suivies de paralysie infantile avec une fréquence remarquable et notoire pendant les épidémies et bien plus encore si on admet la permanence du virus

attendant une carence favorable à son activité pathogène.

Le rapprochement entre les troubles gastro-intestinaux de la poliomyélite et ceux de la carence partielle ne s'impose guère car les premiers peuvent s'expliquer tout aussi simplement par l'atteinte directe du tube digestif comme dans d'autres infections, à moins de mettre en cause là aussi l'hypovitaminose C. En tout cas ils ne sont pas responsables d'une carence en C antérieure à la maladie, puisqu'ils ne se voient qu'à partir de la période d'invasion, l'incubation étant silencieuse.

L'étude de la teneur des organes en vitamine C normalement et dans différents cas pathologiques n'est pas en faveur de la théorie de JUNGBLUTT car elle supposerait une haute concentration des aliments en vitamine C irréalisable d'une façon continue dans les conditions ordinaires.

Ces chiffres ont été établis après dosages sur des tissus de différents organes de singes normaux où diversement préparés.

Ils correspondent à un gramme de l'organe examiné.

1^{er} groupe de rhésus : 5 singes non préparés :

Cerveau : 0 mg. 08 ; moelle : 0 mg. 07 ; surrénales : 0 mg. 43.

2^e groupe : 3 animaux préparés uniquement par des injections sous-cutanées de 25 à 50 mg. de facteur C. Les moyennes pondérales sont presque doublées, sauf celle de la moelle cependant très relevée.

Cerveau : 0,15 mg. ; moelle : 0,10 mg. ; surrénales : 0,75 mg.

3° groupe : 24 témoins inoculés par voie intracérébrale et non traités. Chez les animaux tués au cours de la maladie (ils présentaient une quadriplégie) ou tout au début de la convalescence, on trouve des chiffres légèrement inférieurs à la normale dans le cerveau et la moelle ; mais dans les surrénales l'abaissement est massif.

Cerveau : 0,07 mg. et 0,06 mg. ; moelle : 0,05 à 0,07 ; surrénales : 0,27.

Chez les animaux restés modérément paralysés et sacrifiés dix semaines après l'apparition des paralysies, la réserve d'acide ascorbique se relève nettement et passe manifestement au-dessus de la normale.

Cerveau : 0,13 mg. ; moelle : 0,10 ; surrénales : 0,53 mg.

4° groupe : 91 rhésus inoculés et traités par des doses atteignant parfois 100 mg. et se répartissant en deux sous-groupes.

Le premier comprend 58 singes paralysés malgré le traitement et sacrifiés de 3 à 4 semaines après l'apparition des paralysies.

Cerveau : 0 mg. 13 à 0,14 mg. ; moelle : 0,09 à 0,11 mg. ; surrénales : 0,50 à 0,79.

Ces chiffres sont analogues à ceux des animaux préparés uniquement par des injections de vitamine C (Groupe 2).

Des moyennes légèrement plus élevées s'observaient dans les cas où la convalescence avait été prolongée jusqu'à la 5° ou la 10° semaine.

Le *deuxième sous-groupe* comprend 33 singes survivants sans paralysies. Les uns furent tués au cours de la 3^e ou la 4^e semaine après l'inoculation : chez eux la concentration en vitamine C était très élevée.

Cerveau : 0,16 mg. ; moelle : 0,13 mg. ; surrénales : 0,90.

Les autres furent tués au cours de la 6^e semaine après l'inoculation. La concentration du facteur C n'est plus que légèrement supérieure à la normale.

Cerveau : 0,13 mg. ; moelle : 0,09 ; surrénales : 0,44 mg.

L'examen de ces dosages montre que les variations quantitatives de la vitamine C prédominent au niveau des surrénales.

L'administration massive d'acide ascorbique relève considérablement le titre de cette substance dans l'organisme, même chez les singes non-inoculés, mais l'effet est maximum chez les singes traités restés insensibles à la poliomyélite.

Chez les rhésus convalescents (groupe 3 et 1^{er} sous-groupe du groupe 4), on observe une ascension secondaire de la teneur étudiée due peut-être dit l'auteur, à une meilleure adaptation des animaux aux conditions du laboratoire, ces rhésus ayant été soumis aux expériences peu après leur arrivée au laboratoire.

Ce phénomène traduit peut-être une réaction tardive à l'infection, pensons-nous. Pour éclaircir cette question, il aurait fallu pratiquer des dosages chez un grand nombre de singes répartis dans les divers groupes et sacrifiés, en ce qui concerne les survivants, à des moments

de plus en plus éloignés de l'inoculation : on aurait pu voir de cette façon si ce phénomène se serait produit également chez les rhésus normaux, et, dans le cas contraire, s'il persistait indéfiniment chez les singes paralysés.

Mécanisme de la C vitaminothérapie.

Considérant le résultat de ces dosages, l'auteur suppose que seuls échappent à l'action du virus les animaux capables de concentrer le facteur C jusqu'à un point critique au-dessous duquel il n'y aurait pas protection. Le nombre considérable de paralysies apparaissant tardivement entre le 15^e et le 47^e jour est probablement dû à ce que le niveau de la vitamine C baisse dès que l'administration massive de ce corps est arrêtée et repasse au-dessous du niveau critique à un moment où le virus est encore vivant dans le système nerveux central où il a été injecté. L'auteur ne peut expliquer pourquoi certains singes peuvent constituer de grandes réserves de facteur C au delà du point critique, tandis que d'autres ne jouissent pas de cette propriété et ne peuvent résister au virus.

Nous penchons à croire que l'apparition des hautes teneurs correspondantes à l'état de résistance à la poliomyélite est liée à la présence du virus dans l'organisme, et se produit pendant l'incubation. S'il s'agissait simplement d'une aptitude normale à fixer de grandes quantités d'acide ascorbique, très variable suivant les individus et si élevée chez certains sujets privilégiés

qu'elle leur permettrait et à eux seuls de réaliser les fortes concentrations salutaires, aptitude qui serait sans rapport avec l'infection, on n'observerait pas chez les témoins un abaissement aussi marqué de la concentration en vitamine C. D'autre part dans les expériences « prophylactiques » 26 singes ont été préparés de la même façon que ceux des expériences « thérapeutiques » précédemment décrites, sauf que le virus a été donné le lendemain de la dernière injection de vitamine. Seuls 2 rhésus ne furent pas paralysés (7,7 %) alors que dans les expériences thérapeutiques 32 % des animaux ne sont pas malades. Il faudrait donc supposer que par hasard il n'y avait parmi ces 26 singes que 2 animaux doués de cette faculté salutaire, alors que d'après les autres expériences il y en a en moyenne 32 %.

Cette même observation s'oppose à ce que l'immunité naturelle soit une simple affaire de haute concentration tissulaire maintenue en permanence.

Dans les expériences thérapeutiques le traitement commence dès l'inoculation et cesse au bout de 15 jours, c'est-à-dire à peu près en même temps que l'incubation normale la plus longue ; les animaux restés indemnes n'ont pu constituer leur grande réserve de vitamine C, comme ceux du groupe 4 non paralysés, que pendant la période correspondant à l'incubation.

D'autre part, la préparation des rhésus du groupe 2 permet de penser qu'une semblable augmentation du titre en acide ascorbique s'est produite chez les sujets des expériences prophylactiques.

L'échec de ces dernières expériences et le succès des

expériences thérapeutiques montre que, si la poliomyélite déclarée agit sur le métabolisme de la vitamine C et en fait tomber le niveau tissulaire, la simple pénétration du virus non cliniquement manifestée, dans l'économie, provoque au contraire une hausse de ce niveau, très supérieure à celle que l'on obtient chez l'animal non inoculé, quand dans les deux cas il y a apport de grosses quantités d'acide ascorbique, résultats qui apparaissent quand on examine les moyennes obtenues dans le groupe 2 et le 2° sous-groupe du groupe 4 (animaux résistant à la poliomyélite).

Pour affirmer ce rôle de l'introduction du médullovirus, on aurait pu faire directement remarquer que chez les animaux du groupe 2, les concentrations obtenues sont très inférieures à celles observées chez les singes réfractaires à l'inoculation, qui ont reçu les mêmes doses de vitamine pendant le même temps, (ces dernières concentrations sont elles-mêmes au-dessous des concentrations correspondant à l'état de résistance comme nous le verrons plus loin), mais le petit nombre de rhébus qui composaient le groupe 2 (3 singes) permettait d'objecter qu'ils pouvaient tous faire partie de la catégorie des animaux incapables de concentrer la vitamine C jusqu'au point critique. Tout ce qu'on peut affirmer avec les résultats obtenus dans ce groupe, c'est que les animaux normaux ne sont pas saturés en acide ascorbique par le régime alimentaire, et qu'on peut augmenter leur teneur en leur fournissant de grandes quantités de ce corps.

Nous pensons que la pénétration du médullovirus provoque par réaction une stimulation de la fonction

de fixation de l'acide ascorbique déclenchée aussitôt. Si le virus l'emporte sur la réaction anti-infectieuse, il y a consommation exagérée de vitamine C, supérieur à la grosse quantité fournie et diminution des réserves, d'où les chiffres moins élevés constatés chez les singes paralysés. Ou bien l'apparition des signes cliniques témoignent d'une réaction insuffisante.

L'immunité naturelle résiderait-elle dans cette réaction portée à un degré suffisant ? Il faudrait alors que le régime normal apportât au moment de la pénétration du virus les doses de facteur C considérables nécessaires pour obtenir les concentrations protectrices. Or cette condition n'existe pas comme le prouve l'atteinte des témoins, celle des animaux des expériences prophylactiques, le fait que les animaux rescapés dans les expériences thérapeutiques furent tous atteints de poliomyélite après l'inoculation pratiquée 4 semaines après la première, malgré la grande réserve de vitamine C qu'ils devaient encore avoir d'après les dosages du groupe 4.

Il est à remarquer que cette dernière observation montre que les moyennes pondérales trouvées chez les singes indemnes du groupe 4 sont certainement inférieures à la concentration critique puisque les animaux de la même catégorie dans les expériences thérapeutiques ont tous succombé à une réinoculation pratiquée à la même époque que les dosages de ce groupe.

Un dosage qui trancherait la question de l'immunité par la haute concentration en vitamine C, serait celui pratiqué chez des rhésus que l'expérimentation aurait montrés naturellement immuns. On aurait pu comparer la teneur de leur tissus en vitamine C avec celle des

animaux normaux et des animaux restés indemnes grâce à la vitaminothérapie.

Dans les commentaires qui suivent son deuxième travail, l'auteur ne reparle de l'immunité naturelle basée sur la vitamine C qu'en fin d'article et brièvement, sans d'ailleurs renier ses idées. Il constate que le mécanisme d'action de la vitamine C n'est pas certain. C'est peut-être par une action analogue à celle des médicaments chimiques sans action spécifique sur le médullovirus qu'agit la vitamine. Mais si in vitro cette action est très étendue, pratiquement l'effet thérapeutique ne se manifeste que dans un petit nombre de maladies, ce qui donne une certaine spécificité à cette action. Il y a peut-être inactivation du virus par les autres concentrations en acide ascorbique comme le suggère le nombre de cas à incubation prolongée plus grand chez les singes traités que chez les témoins ; l'inactivation cesserait dès que la concentration serait suffisamment basse. On peut aussi supposer, pensons-nous, que dans ces cas, la réaction de défense par le facteur C en excès a tenu plus longtemps contre le virus que dans les autres cas avant d'être vaincue, d'où le retard des manifestations cliniques de la maladie.

Nous inclinons à croire que l'efficacité de la C vitaminothérapie ne permet pas de la mettre à la base l'immunité naturelle dans la poliomyélite. Elle est due plutôt à un pouvoir anti-infectieux non spécifique pouvant s'exercer dans toute maladie et qui s'est manifesté également dans d'autres maladies expérimentales diphtérie, pneumonie, tuberculose. La vitamine C exercerait son action en renforçant un moyen de défense na-

turel restant ordinairement au second plan par suite d'un apport insuffisant au moment de l'infection par les régimes habituels déjà souvent carencés.

Nous allons voir que la vitamine D a elle aussi donné de bons résultats à un autre auteur qui permettraient d'en faire également le principe non spécifique de l'immunité naturelle dans la maladie de HEINE-MEDIN.

Il est à noter que JUNGBLUTH n'a pas étudié l'action de cette vitamine alors qu'il a mis à l'épreuve les trois facteurs les plus anciennement connus.

LA D VITAMINOTÉRAPIE PRÉVENTIVE DANS LA POLIOMYELITE AIGUE EXPÉRIMENTALE

L'étude expérimentale de l'effet de la vitamine D sur la poliomyélite a été entreprise par TOOMEY qui fut amené à ces recherches par l'étude de quelques cas de paralysie infantile qui lui suggéra l'idée d'une liaison possible entre la carence de certaines vitamines et la résistance à cette affection. Il décida alors de déterminer si l'absorption de grandes doses de vitamines a un effet protecteur vis-à-vis du médullovirus, et si les hypovitaminoses favorisent la poliomyélite chez le rhésus.

Dans une première expérience 10 singes sevrés pesant de 900 à 1020 g. furent utilisés. 5 de ces animaux reçurent pendant plusieurs mois de hautes doses de vitamines A B C par l'intermédiaire de leurs aliments soit sous forme de spécialités soit sous forme d'aliments ou de produits naturels riches en vitamines donnés en abondance : lait, oeufs crus (vitamine A), bananes, oranges, pommes, (vitamine C), levure de bière (vitamines B). Ce régime ne comportait pas de vitamine D facteur important chez ces animaux encore jeunes (6 à 7 mois environ au début des expériences).

La préparation jugée suffisante, on inocule la poliomyélite à ces animaux par injection intracérébrale de

0,05 cc. d'une suspension à 1 % de médullovirus. Ces 5 animaux, ainsi que les 5 autres soumis au régime normal, firent une quadriplégie. Dans cette expérience, il n'y a donc pas eu protection des singes par les fortes doses de vitamines A B et C.

Dans une seconde expérience 5 rhésus reçurent pendant 2 mois un régime complet contenant les vitamines A B C en fort excès plus 2 gouttes de viostérol (vitamine D) ajoutées chaque jour à leurs repas. 5 témoins qui les accompagnaient reçurent une alimentation normale. Lorsque cette préparation fut estimée suffisante les 8 sujets restants, 2 d'entre eux étant morts d'affection intercurrente, reçurent la même injection intracérébrale que les singes de l'expérience précédente. Les 8 singes moururent après quadriplégie. Ces résultats n'étaient donc pas encourageants jusque là.

TOOMEY songea alors à introduire le virus d'une façon moins brutale que l'injection intracérébrale et se rapprochant du mode d'inoculation dans la maladie spontanée qu'il considère comme aussi fréquent que l'inoculation intranasale, et qui est l'inoculation par la muqueuse intestinale.

La porte d'entrée du médullovirus dans la maladie spontanée.

TOOMEY pense en effet que la muqueuse intestinale est une porte d'entrée aussi fréquemment empruntée par le virus de la poliomyélite que la muqueuse nasale.

Ce mode d'inoculation spontanée est aujourd'hui considéré comme certain sinon comme aussi fréquent que l'inoculation par les voies respiratoires supérieures. Expérimentalement on a utilisé la voie intestinale avec succès pour provoquer la poliomyélite chez le singe. L'auteur a été amené à une telle conception en faisant un rapprochement entre la disposition réticulaire des terminaisons nerveuses de l'aire « nasale » et l'absence de gaine de myéline dans la constitution de ces terminaisons d'une part et d'autre part les caractéristiques voisines des plexus sous-muqueux de la paroi intestinale. En outre, il rapproche la contiguité du stomodæum, porteur de l'ébauche de l'aire olfactive, et de la partie supérieure de l'intestin supérieur, et l'existence dans l'intestin postérieur de plexus comparables à celui de la muqueuse nasale.

Considérant que le médullovirus a une affinité particulière pour les fibres sans myéline, l'auteur a été conduit à regarder la muqueuse intestinale de l'iléon comme une porte d'entrée fréquente du virus de la maladie de HEINE-MEDIN.

Technique de l'inoculation intestinale :

Les expériences faites par l'auteur ainsi que par d'autres médecins pour reconnaître la valeur de cette hypothèse semblèrent la réduire à néant dans de nombreux cas. Mais une critique approfondie de la technique employée montra à TOORNEY que la suspension liquide de médullovirus injectée par tubes ou aiguille

dans l'intestin était chassée dans le colon et que l'injection provoquait une hyperactivité motrice de l'intestin qui refoulait ce qui restait de la culture injectée loin de la portion de l'intestin considérée comme propice à l'inoculation. Il n'y avait donc pas un contact suffisant entre l'agent infectieux et la muqueuse considérée comme vulnérable au virus. L'auteur transforma la méthode : après mise à jour de l'intestin grêle celui-ci est fixé par une paire de clamps placée un peu au-dessus de la valvule iléo-coecale et par une autre paire placée au-dessus de la précédente à une distance variant entre 15 et 30 cm. Dans cette partie ainsi isolée de l'intestin, on injecte à l'aide d'une aiguille traversant la paroi une émulsion virulente à 1 % jusqu'à réplétion de la cavité formée, soit de 500 à 100 cm³. La tension de la paroi est très importante à obtenir pour le succès de l'expérience. Les clamps ne sont enlevés que lorsqu'il n'y a plus réflexe au pincement de la paroi, indice de la disparition des spasmes intestinaux. 2 singes opérés de cette manière furent malades.

Mais on peut objecter à cette méthode qu'une partie du liquide injecté a pu après l'opération refluer et arriver au contact de la muqueuse olfactive d'où l'infection. L'auteur répond à cette objection, qu'il n'y a pas de raison pour que le virus ne puisse pas emprunter les fibres amyéliniques du système sympathique thoraco-abdominal tout aussi bien que les neurones de l'aire olfactive eux aussi dépourvus de myéline. De plus il modifia à nouveau sa technique et injecta le virus non plus dans la cavité de l'intestin mais dans l'épaisseur de sa paroi, sous la séreuse, à la dose de 10 à 20 cc. L'injection était

poussée jusqu'à ce qu'une tache blanche apparût au début, se fissurât et devint rouge sombre. Si une fuite se produisait elle se faisait vers l'extérieur et non vers l'intérieur, TOOMEY ne dit pas sur quoi il fonde cette affirmation, rien a priori ne permet d'affirmer qu'une infiltration ne s'est pas produite dans la cavité intestinale, ce qui permettrait de faire à cette technique la même objection qu'à la précédente. 2 singes traités de cette façon firent tous les deux une poliomyélite. L'auteur en conclut que l'intestin est une porte d'entrée certaine pour le médullovirus. On a vu d'autre part, que pour lui le virus se propage par les nerfs.

Il nous semble que ce mode d'inoculation par injection du virus dans la paroi intestinale s'éloigne tellement des conditions dans lesquelles doit se faire la pénétration du virus dans la muqueuse en cas d'inoculation intestinale dans la maladie ordinaire, que l'efficacité de ce procédé ne peut servir de preuve que l'inoculation par voie intestinale est possible dans la maladie humaine. Les expériences ainsi réalisées montrent simplement que, le virus une fois dans la paroi de l'intestin peut provoquer une poliomyélite aigue.

En effet, dans les conditions ordinaires comme dans toutes les expériences où le virus est injecté dans la cavité intestinale le virus pour pénétrer dans la paroi intestinale doit traverser la muqueuse laquelle constitue une barrière qui peut ne pas se laisser franchir. Tandis que la technique de TOOMEY le virus n'a pas à craindre cet obstacle puisque l'aiguille le dépose dans l'épaisseur de la paroi au milieu des éléments qui vont lui permettre de se répandre dans l'organisme. Dans ces condi-

tions expérimentales, les chances de succès sont donc supérieures à celles qu'on a dans les autres conditions, mais on ne peut en déduire que la paroi de l'intestin est une porte d'entrée certainement habituelle du médullovirus. L'expérimentation par injection du médullovirus dans la cavité intestinale a plus de valeur à ce point-de-vue, malgré les critiques qu'en fait l'auteur lui-même et vient s'ajouter aux recherches de même ordre déjà faites mais selon une technique différente entraînant beaucoup d'échecs d'après TOOMEY. Encore faut-il remarquer qu'il est considéré comme une condition importante de succès d'obtenir une forte tension de la paroi par le liquide injecté. Il est donc possible qu'il se produise à ce moment des lésions de la muqueuse facilitant l'entrée du virus dans la paroi, accidents qui rapprocheraient les conditions de cette méthode de celles de la précédente.

Chez l'homme, cette inoculation intestinal est peut-être facilitée par des troubles intestinaux légers passant plus ou moins inaperçus, dûs au virus lui-même.

D'autre part on a vu que pour l'auteur le virus se propage par les nerfs et est diffusé dans l'organisme en partant des plexus de MEISSNER. Ces expériences ne prouvent pas que le médullovirus emprunte les neurones pour progresser. Lorsqu'il est parvenu dans la sous-muqueuse, il se trouve en présence de plusieurs éléments anatomiques à l'état microscopique tous utilisés avec succès comme porte d'entrée dans la poliomyélite expérimentale dans leur forme macroscopique. Rien ne prouve qu'il emprunte une voie plutôt qu'une autre parmi toutes celles qui s'offrent à lui.

C'est peut-être la voie nerveuse comme le pense TOOMEY. On a réussi à provoquer la poliomyélite expérimentale en injectant le virus dans les troncs nerveux, encore qu'il ne soit pas bien sûr que le virus ne chemine pas dans les lymphatiques du nerf.

En effet les lymphatiques ont été eux aussi utilisés avec succès pour introduire le médullovirus. L'inoculation intraveineuse a montré la même efficacité pathogène.

Or on connaît l'abondance des vaisseaux sanguins et lymphatiques dans la paroi intestinale à côté de l'élément nerveux lui-même important, abondance nécessaire aux fonctions sécrétoires et absorbantes de l'intestin. Or c'est précisément dans la dernière partie de l'iléon, région que TOOMEY est amené à utiliser par sa théorie pour inoculer le virus, que l'intestin grêle est particulièrement riche en tissu lymphoïde. Rien ne prouve que le médullovirus va s'engager dans la voie nerveuse plutôt que dans l'une ou les deux autres. D'autant plus que la suspension de virus est poussée jusqu'à ce que la pression détermine une lésion locale apparente et qui traduit évidemment une désorganisation anatomique favorisant la pénétration de l'agent infectieux dans les vaisseaux déchirés.

On sait que la poliomyélite n'est plus regardée comme une maladie exclusivement nerveuse mais comme une maladie générale qui s'attaque avec prédilection à la substance grise du tissu nerveux après une phase de généralisation plus ou moins longue. L'atteinte du tissu lymphatique se traduit par des lésions apparaissant pré-

cocement au niveau des amygdales, des follicules clos et des plaques de PEYER, l'hypertrophie des ganglions mésentériques. La possibilité d'une phase septicémique a été montrée par apparition d'une poliomyélite expérimentale après inoculation de sang en grande quantité car le virus ne s'y répand qu'en petite quantité.

Tout ceci montre que le virus ne se cantonne pas exclusivement dans le système nerveux et qu'il peut vivre en dehors de lui. Cela permet de faire la remarque que sa diffusion pendant l'incubation peut se faire par l'intermédiaire aussi bien du système vasculaire que du système nerveux. On ne peut donc affirmer que le virus progresse exclusivement par les nerfs.

Les recherches de MARINESCO et ses élèves les ont amenés à une théorie de l'invasion du névraxe par le médullovirus tout autre que celle TOOMEY. Pour eux, le virus introduit par le pharynx ou l'intestin, gagnerait par les lymphatiques la cavité arachnoidienne et atteindrait la moelle grise et ses cellules antérieures grâce aux veinules du sillon antérieur.

Résultats des recherches sur la vitamie D après inoculation intestinale.

Après l'échec de ces expériences quand l'inoculation se faisait par voie intracérébrale, TOOMEY employa dans les recherches suivantes sa technique d'inoculation intestinale, méthode qu'il jugeait moins brutale et favorisant moins l'action du virus sur le S. N. C.

5 singes furent nourris selon le même principe que précédemment (c'est-à-dire grand excès alimentaire de vitamines A B C et deux gouttes d'une préparation de vitamine D spécialisée quotidiennement ajoutées aux aliments).

5 autres singes reçurent le même régime mais sans vitamine D. Au bout de 2 mois, tous ces sujets furent inoculés par injection du virus dans la cavité intestinale. Le premier groupe de singes ne fut pas malade, le second fit en entier une poliomyélite. L'auteur en conclut que la vitamine D à haute dose a protégé les rhésus contre le médullovirus, alors que les autres vitamines même en grande quantité n'y parviennent pas.

Dans ces conditions, il lui parut bon de rechercher l'influence du rachitisme expérimental sur la réceptivité à la poliomyélite. Pour cela de jeunes singes furent soumis au régime rachitique de GESTENBERGER pendant quatre mois. A ce moment plusieurs rhésus présentaient un chapelet costal et des anomalies radiographiques du poignet caractéristiques. Aucune analyse chimique du sang ne fut faite. Mais les signes cliniques et radiologiques furent estimés suffisants pour affirmer le rachitisme des sujets. Notons que les lésions cliniques du rachitisme se sont montrées n'être pas toujours en rapport avec les troubles humoraux, constatations fréquentes même, en sorte que si la recherche de la phosphatémie est utile, pour confirmer le diagnostic de rachitisme, l'absence de l'hypophosphatémie ne peut pas à elle seule faire rejeter ce diagnostic.

Cette préparation terminée, on donna à ces rhésus les

3 vitamines A, B, C seulement. 10 autres singes recevaient pendant ce temps les 4 vitamines A, B, C, D.

Puis tous ces animaux furent inoculés mais cette fois l'injection fut faite dans la paroi de l'intestin et non dans la cavité, l'auteur estimant que cette manière d'opérer permet de mieux juger de la résistance des animaux.

Dans chaque groupe un animal mourut du fait de l'opération. Dans le groupe des singes rachitiques, aucun sujet n'échappa à la paralysie. Dans le groupe non carencé, 6 rhésus restèrent indemnes, 2 présentèrent une parésie des membres inférieurs et 1 mourut de paralysie bulbaire.

D'après cette expérience il semble que la carence en vitamine antirachitique rende les animaux plus vulnérables au médullovirus.

A la lumière de ces notions nouvelles, TOOMEY reprit d'anciens travaux où il avait montré que les toxines de la flore intestinale favorisent notablement l'action du médullovirus, lorsque ces deux agents infectieux sont introduits ensemble dans le cerveau et rechercha l'influence de la carence en vitamine D sur une telle association. Mais la technique fut différente de façon à être moins brutale, et pas plus que le virus, les toxines ne furent injectées dans le cerveau.

Pendant 4 mois, les 5 rhésus destinés aux expériences, furent nourris selon le régime ordinaire mais enrichi des vitamines A, B, C, et privé de vitamines D. Ces animaux furent maintenus à l'abri de la lumière solaire.

Chaque jour on leur donnait une injection sous-cutanée d'une préparation établie à partir d'une culture de la flore du colon. Les 3 rhésus restants à la fin de la période de préparation et 3 singes récemment acquis et non traités, furent inoculés par injection intrapariétale de l'intestin. Les 3 rhésus témoins qui n'avaient subi aucune sorte de préparation, ne firent que des parésies légères guérissant rapidement. Les 3 rhésus préparés succombèrent tous à une poliomyélite typique.

L'auteur devant ces résultats conclut que les toxines de la flore du colon rendent les singes plus sensibles au virus de la poliomyélite, que lorsqu'ils sont simplement carencés partiellement en ergostérol irradié.

La même expérience fut recommencée mais en évitant toute opération violente pour inoculer le virus, opération lésant trop la paroi de l'intestin, et en déposant simplement le virus dans la cavité. La préparation identique à la précédente, ne dura que deux mois puis après laparatomie on introduisit dans la cavité intestinale des 3 sujets en expérience 150 à 200 cc. d'une suspension de virus à 10 %. Les 3 témoins amplement pourvus de vitamine furent opérés de la même façon. Les 3 singes carencés firent une quadriplégie, les 3 témoins restèrent indemnes. La préparation des animaux par les toxines intestinales permet donc d'obtenir une poliomyélite expérimentale par simple dépôt du virus dans l'intestin chez les animaux carencés en vitamine D.

Commentaire. — Du résultat de ces travaux, TOOMEY conclut que l'hypovitaminose D favorise la poliomyélite. Il explique cette action par la disparition partielle

de cette vitamine de la myéline. Grâce à cette vitamine, la myéline détient un pouvoir neutralisant vis-à-vis du virus de la poliomyélite. Celui-ci pénètre facilement et progresse sans encombre dans les fibres sans myéline des plexus intestinaux et il se propage le long de ces fibres jusqu'au moment où il se heurte à des fibres dont la myéline est capable de s'opposer à sa marche. Mais il faut pour que cet arrêt soit possible une myélite suffisamment riche en ergostérol irradié. L'immunité dépend peut-être de la teneur en vitamine D de la myéline.

Mais il est évidemment paradoxal que la paralysie infantile présente son maximum de fréquence précisément pendant les mois les plus ensoleillés, pendant lesquels l'irradiation solaire augmente chez tous les animaux la quantité de vitamine D en réserve.

L'auteur a trouvé chez huit enfants rachitiques pendant la période aigue de la poliomyélite une disparition complète des agglutinines « antientériques », constatation courante dans la maladie expérimentale. Ces agglutinines ne réapparaissent que tardivement à un stade avancé de la guérison du rachitisme. Ces cas ne sont pas assez nombreux pour autoriser des conclusions sûres mais ils suggèrent un rapport possible entre la carence en facteur D, la disparition de ces agglutinines et la réceptivité à la poliomyélite.

Nous ajouterons que les rachitiques n'ont jamais semblé payer un plus lourd tribut à la maladie de HEINE-MEDIN que les sujets normaux. Les rachitiques, dit LESNÉ, ne sont pas plus fréquemment ni plus gravement atteints par les maladies infectieuses que les individus normaux.

Dans ces conditions il est difficile d'admettre que la carence en vitamine D non complète, seule existante chez les enfants non rachitiques atteints de poliomyélite, soit capable de diminuer la résistance contre cette maladie. C'est pourquoi il faut admettre avec TOOMEY qu'elle ne peut agir isolément, si tant est qu'elle ait un rôle dans la réceptivité, mais qu'elle peut favoriser un autre facteur préparant le terrain.

Cet autre facteur est-il constitué par la disparition des agglutinines engendrées par la flore intestinale, ou bien par l'augmentation de la teneur en toxines intestinales comme le font penser les observations de TOOMEY ?

Remarquons que les troubles gastro-intestinaux si fréquents dans le rachitisme réaliseraient facilement ces conditions et on constaterait une forte morbidité chez les rachitiques pendant les épidémies.

L'auteur résume les résultats de ses expériences dans ses conclusions :

1° l'injection de la vitamine D protège le rhésus contre le virus de la poliomyélite, introduit ultérieurement par inoculation intestinale.

2° que la carence en vitamine D du régime ordinaire augmente la réceptivité.

3° que la flore intestinale et ses toxines favorisent le développement de la paralysie infantile.

Conclusions

Il nous semble que la vitamine D a agi plus par sa carence que par son abondance dans ces expériences et

que l'apport alimentaire habituel de la vitamine D est déjà suffisant pour prévenir la poliomyélite. On voit en effet que :

a) la préparation des singes en expérience comprenaient dans toutes les expériences, un groupe ne recevant pas de facteur D pendant tout le temps de la préparation : tous ces groupes ont en entier fait une poliomyélite.

b) il n'y a guère qu'une expérience où la vitamine D soit donnée en excès aux singes témoins, parmi les expériences à inoculation intestinale. Dans toutes les autres ils sont soumis au régime habituel. Parmi eux il n'y en a qu'un qui soit frappé de paralysie infantile, quelques autres font des parésies passagères, les autres restent indemnes.

Il n'y a donc qu'un cas de paralysie mortelle dans le groupe des 20 singes recevant une dose ordinaire de vitamine D. Encore faut-il observer que le singe mort, comme les singes passagèrement atteints de parésie, avait été inoculé par injection dans la paroi intestinale et non dans la cavité. Il est possible que cette méthode favorise l'action du médullōvirus peut-être par introduction plus massive. Les expériences de JUNGBLUTT ont montré que la dose de virus injectée n'est pas sans influence sur le résultat de l'inoculation. Ce n'est là qu'une supposition, le nombre d'expériences étant trop petit pour permettre de conclure fermement.

Nous pensons qu'il n'est pas nécessaire qu'un gros excès de vitamine D soit indispensable pour prévenir la poliomyélite expérimentale, et que la concentration

ordinaire suffit. C'est une circonstance heureuse car l'administration longtemps maintenue d'un excès de vitamine D n'est pas sans danger. Si la carence de vitamine prédispose à la poliomyélite, nous ne pensons pas qu'elle agisse seule.

COMPARAISON DES EXPÉRIENCES DE JUNGBLUT ET DE TOOMEY

On voit que d'après cet exposé, les travaux de ces deux auteurs diffèrent beaucoup par la méthode employée.

TOOMEY a employé un nombre d'animaux notable mais très inférieur à celui des expériences sur la vitamine C : 64 au lieu de 519, ce qui rend ses résultats plus faciles à critiquer.

TOOMEY n'a que des échecs lorsqu'il emploie l'inoculation intracérébrale. JUNGBLUT a une moyenne de 30 % de succès avec la même méthode, ce qui tend à prouver la supériorité de sa méthode thérapeutique d'autant plus que la préparation infectieuse qu'il emploie est plus active (dilution à 10 % au lieu de 1 %).

Les vitamines dans les expériences de TOOMEY sont introduites par l'intermédiaire du tube digestif. On ne sait pas dans ces conditions quelle est la quantité absorbée seule agissante. Dans celles de JUNGBLUT la vitamine étudiée est injectée ; on connaît avec précision la dose passée dans l'économie grâce à ce procédé d'administration.

TOOMEY a étudié à la fois l'influence de l'excès de vitamine et celle de son insuffisance. JUNGBLUT ne soumet jamais ses animaux à un régime carencé scorbutique et n'étudie que les effets des fortes doses d'acide ascorbique.

Il y a résultats contradictoires apparents entre les deux travaux : TOOMEY na de succès qu'avec la vitamine D. Dans toutes les expériences où la vitamine C est donnée en excès l'inoculation du virus est suivie par l'apparition de la poliomyélite lorsque la vitamine D a été supprimée du régime. Cela semble être en désaccord avec les expériences de JUNGBLUTH.

Mais on voit que la vitamine antiscorbutique a été donnée avant l'inoculation et non pas après. Cette thérapeutique préventive rapproche ces expériences des expériences prophylactiques de JUNGBLUTH dont les résultats sont comparables et que nous allons brièvement exposer.

Pendant une période de deux semaines 16 singes reçurent par voie parentérale une dose quotidienne de 25 à 500 mg. de vitamine C, tandis qu'un autre groupe de 10 rhésus recevait quotidiennement ajoutés aux aliments 150 mg. d'acide ascorbique. La dose réellement ingérée n'est pas connue étant donné la façon de manger de ces animaux. Au bout de ce temps le 1^{er} groupe des singes fut inoculé par voie intracérébrale par 0 cc. 1 de virus, le second par 0 cc. 01.

Dans le 1^{er} lot on ne trouve qu'un singe indemne, les 15 autres et les 8 témoins sont tous paralysés. Dans le deuxième il n'y eut également qu'un cas favorable, tous les autres sujets furent tous malades, dont 2 tardivement.

Devant de tels résultats, l'auteur conclut que la C vitaminothérapie n'a pas d'effets préventifs sur la poliomyélite.

On voit l'analogie de ces expériences avec celles de TOOMEY surtout en ce qui concerne le 2° groupe où la vitamine est ingérée.

On voit également que leurs résultats sont en accord avec ceux de TOOMEY. Il semble que la vitamine C n'ait pas d'effet préventif et cela d'autant moins que l'inoculation par voie intestinale, moins efficace que l'inoculation par voie cérébrale, se montre cependant agissante alors que la vitamine C administrée en très grande quantité après incubation peut triompher d'une inoculation intracérébrale.

La longue préparation des animaux de TOOMEY (de 2 à 5 mois) pendant laquelle la vitamine C est apportée en abondance par des aliments riches en acide ascorbique, montre bien elle aussi que cette substance ne saurait être à la base de l'immunité naturelle dans la poliomyélite aiguë.

De l'examen de ces travaux il résulte que la vitamine C à haute dose peut empêcher le développement d'une paralysie infantile encore en incubation. Mais elle n'a pas d'effet préventif.

La vitamine D donne des résultats préventifs par les seules doses ordinaires.

Les deux auteurs se trouvent avoir étudié le rôle des vitamines A et B, TOOMEY au point de vue préventif, JUNGBLUTH au point de vue curatif. Ils ont obtenu tous les deux des résultats négatifs.

Tous les animaux recevant en excès ces vitamines font une poliomyélite.

Il est vrai en ce qui concerne les recherches de JUN-

GEBLUTT qu'elles ne sont faites que sur un petit nombre d'animaux recevant de fortes doses virulentes (0 cc. 1).

La quantité de carotène est énorme étant donné que les besoins ordinaires ne sont que de quelques milligrammes par jour (3 à 5 mg. pour l'homme correspondant à une dose de vitamine A de 0,1 à 0,3 mg. d'après BICKEL).

On a vu que dans les expériences de TOOMEY les animaux reçoivent par la bouche une quantité suffisante ou en excès de vitamine A et n'en succombent pas moins à la poliomyélite en l'absence d'une quantité suffisante de vitamine D.

On voit que les résultats des travaux de TOOMEY et JUNGEBLUTT sont en accord.

INFLUENCE DE LA VITAMINE B SUR LA MALADIE DE HEINE-MEDIN

L'influence de la vitamine B sur la poliomyélite n'a pas fait l'objet d'études expérimentales spéciales. Mais différentes observations ont amené Mc. CORMICK à penser que la carence en vitamine B serait responsable de la poliomyélite.

Mc. CORMICK considère que dans une épidémie de paralysie infantile, le nombre des cas complètement latents ou à symptomatologie purement infectieuse trop légère pour nécessiter des soins médicaux et figurer dans les statistiques est beaucoup plus important qu'on le croit. Comparé à ce grand nombre de cas méconnus, celui où il y a atteinte du système nerveux est encore beaucoup plus petit qu'on le pense généralement. Il s'ensuit que le virus regardé comme essentiellement neurotrope l'est en réalité moins que d'autres agents infectieux en particulier ceux de la diphtérie, la malaria, la grippe.

D'autre part il y a des points communs entre la diphtérie et certaines maladies nerveuses en particulier la poliomyélite : âge et sexe de prédilection des paralysies, sensibilité singulière à l'une de ces maladies chez les enfants actuellement ou antérieurement atteints de l'autre maladie, pouvoir virulicide vis-à-vis de la poliomyélite du sérum de singes vaccinés contre la diphtérie,

même pouvoir destructeur de certaines substances, adrénaline, cortine, vitamine C sur les deux microorganismes, communauté de certaines caractéristiques anatomiques chez les enfants atteints de diphtérie ou de maladie de HEINE-MEDIN qui suggère l'idée d'un même facteur particulier favorisant la réceptivité vis-à-vis de ces deux maladies.

Mais étant donné le rôle protecteur de la vitamine B₁ sur le système nerveux, il est probable qu'elle aurait une heureuse action sur le cours de la poliomyélite, étant donné le succès obtenu par son emploi dans certaines maladies nerveuses : polynévrite alcoolique, paralysies diphtériques, paralysies associées aux vomissements incoercible de la grossesse, paralysies du diabète et de l'anémie pernicieuse, paralysies dans un cas de typhoïde prolongée, herpès. Mc CORMICK pense que les mêmes succès sont possibles dans la poliomyélite puisque celle-ci possède avec la diphérie tant de points communs.

De plus il y a également de nombreux points communs entre la poliomyélite et le béri-béri où on connaît l'influence curative de la vitamine B, et qui d'ailleurs est dû au moins en partie sinon exclusivement à la carence de vitamine B₁.

Prédilection pour le sexe masculin et pour l'âge jeune. Nécessité de températures atmosphériques élevées.

Toutes les deux sont caractérisés surtout par des paralysies flasques des membres inférieurs, avec extension possible aux nerfs crâniens et au bulbe. On retrouve également la fréquence des troubles gastro-intestinaux, l'oedème, la prédisposition par surmenage physique.

Mais l'observation qui frappe le plus et suggère fortement l'idée d'un rapport entre la poliomyélite et la vitamine B, c'est l'histoire médicale de l'île de NAURU, petite île de l'Océan pacifique, qui montre une épidémie de poliomyélite survenant chez une population évidemment carencée en vitamine B.

En 1910 cette île comptait 2.330 habitants dont 1.250 natifs de l'île, 500 Caroliniens originaires des îles voisines, 500 Chinois et 80 Européens, ces trois derniers groupes travaillant à l'exploitation des mines de phosphate de l'île. En 1905 et 1906 il se produisit quelques cas de « polynévrite infectieuse », suivis en 1910 par une épidémie d'une rare violence touchant en 14 jours, 700 habitants et faisant 38 morts. Il y eu en tout 1213 cas dont 47 mortels, presque tous chez les Océaniens puisqu'on ne trouve que 3 cas légers parmi les Européens et aucun chez les Chinois.

Dans tous les cas on constata de la fièvre, des frissons qui ouvraient la scène et que suivaient des troubles digestifs, de la constipation, une sensation de plénitude de l'estomac (symptômes fréquents dans le béribéri et dus à l'atonie du tube digestif), des vomissements, de la diarrhée souvent, de la céphalée. Fréquemment on notait des douleurs de la nuque, des lombes, des jambes, et une sensibilité douloureuse de tous les muscles à la pression. Dans de nombreux cas, les jambes étaient envahies par de l'oedème (suggérant l'idée du béribéri humide). Chez presque tous les malades des paralysies et des paresthésies apparurent mais disparurent habituellement dès la convalescence, bien qu'il y eût au bout de 3 mois 50 cas de paralysies persistantes prononcées.

Dans la plupart des cas mortels une paralysie de l'appareil respiratoire se produisit. On note dans deux cas de la diplopie et de la paralysie de l'oesophage dans 1 cas. La tachycardie faisait en règle partie de ce tableau clinique, fait commun dans le béribéri.

L'âge de la morbidité était quelque peu anormal pour une poliomyélite car la plupart des malades avait entre 12 et 40 ans. Il ne se déclara aucun cas chez les vieillards, très peu chez les jeunes enfants, 3 chez les nourrissons dont les mères étaient elles-mêmes atteintes.

Fait curieux presque tous les cas prononcés de paralysie parmi les Caroliniens apparurent chez les natifs émigrés de l'île de Singelap, qui présentaient tous, comme les Nauruens, une « obésité spongieuse », faisant penser à un oedème béribérique.

Un contagement extérieur quel qu'il fût ne put être mis à l'origine de cette épidémie. Le médecin de l'île devant la brutalité, la morbidité massive, et l'extension rapide de l'épidémie la considéra comme une épidémie d'influenza, malgré les paralysies. Mais aujourd'hui, les anciens malades porteurs de paralysies définitives et des déformations caractéristiques la font considérer comme une épidémie certaine de poliomyélite aigue.

En 1920, la grande épidémie de grippe mondiale atteignit l'île avec une morbidité de 100 % et une mortalité de 30 %, favorisée, pense Mc. CORMICK, par des conditions physiques et diététiques déplorables. Puis la lèpre apparut et fit des progrès si rapides, malgré toutes les mesures d'hygiène, que le tiers de la population en présentait les symptômes. Telle était la situation en 1926.

C'est alors que le nouveau médecin, frappé par la grande mortalité infantile chez les indigènes (près de 50 %) et particulièrement chez les enfants nourris au sein succombant vers le 3^e mois à des troubles gastro-intestinaux, convulsions, broncho-pneumonie, songea au bérubéri infantile et pour rechercher l'existence de la vitamine B dans le lait maternel en fit la nourriture exclusive de poulets qui ne tardèrent pas à faire des poly-névrites typiques. C'était démontrer la carence partielle de la vitamine B dans le régime alimentaire des indigènes, qu'une étude de ce régime confirma. Les mesures prises aussitôt pour modifier la composition du régime alimentaire indigène (substitution à la farine blanche et au riz poli désormais interdit, de farine complète et de riz rouge, introduction des patates dans l'alimentation, amélioration de la qualité des oeufs et du lait condensé, restriction du sucre) et le traitement des enfants malades par la levure de bière furent couronnés par un plein succès : rapidement la mortalité infantile tomba de 50 à 7 % sans se relever depuis : Bérubéri infantile et poliomyélite n'ont pas fait de réapparition, et même la lèpre et la tuberculose ont presque disparu.

L'auteur conclut que la carence partielle en vitamine B était à la source de toutes les manifestations morbides de l'île et particulièrement de l'épidémie de poliomyélite de 1919.

Il en déduit que la carence en vitamine B est responsable de la poliomyélite dont la phase aigue augmente encore cette carence et épuise les réserves par la fièvre dont elle s'accompagne. D'où disparition de l'élément protecteur au niveau du système nerveux, et lésion de

celui-ci par le médullovirus. Il y a bien des exemples qui montrent qu'une maladie fébrile favorise l'apparition du bérubéri. Mais celui-ci en général est dû à une carence constituée par une attaque lente et insidieuse et une erreur de régime longtemps poursuivie. D'où possibilité pour l'organisme de réagir dans le bérubéri et protéger le névraxe, ce qu'il n'a pas le temps de faire dans la poliomyélite.

Un certain nombre de faits tendent à établir des rapports entre l'hypovitaminose B et la poliomyélite : petit volume des réserves chez les jeunes enfants, accroissement parallèle des besoins avec l'activité physique, diminution des réserves par les états fébriles, surtout s'ils s'accompagnent de troubles gastro-intestinaux empêchant l'absorption.

Or les besoins ordinaires en vitamine B passent précisément par un maximum dans les mêmes conditions d'âge et de sexe que la fréquence des paralysies diphtériques, du béri-béri et de la poliomyélite.

D'autre part, les épidémies de poliomyélite font leur apparition en même temps que certaines maladies infantiles en particulier les troubles gastro-intestinaux et coïncident avec l'activité physique accrue et l'accélération de la croissance de l'enfant pendant les mois d'été, toute cause abaissant la teneur en vitamine B du tissu nerveux. Il n'est pas déraisonnable de penser que l'appauvrissement qui en résulte permet au médullovirus de s'attaquer au système nerveux.

De toutes ces constatations l'auteur déduit que l'âge, le sexe et la saison de prédilection de la poliomyélite

sont définitivement expliqués par leur relation avec le métabolisme de la vitamine antinévritique et que la même explication s'applique à la petite proportion de cas de maladie de HEINE-MEDIN aboutissant à la paralysie par rapport à la morbidité extrême de la maladie sous sa forme latente ou discrète, proportion qui semble exclure l'idée de contagion dans ces cas de paralysie tout comme l'inutilité de l'isolement des malades, la rareté des cas multiples dans une même famille.

L'auteur termine en faisant observer que d'après les statistiques la poliomyélite n'est plus aussi électivement infantile et que la proportion de cas au-dessus de cinq ans va croissant d'année en année. Ceci est dû sans doute aux meilleures conditions d'hygiène et particulièrement dans le domaine de l'alimentation grâce aux découvertes sur les vitamines.

On voit que l'opinion de Mc CORMICK n'est pas fondée sur des recherches expérimentales mais sur des observations, des parallélismes dont l'auteur déduit que la poliomyélite est une maladie générale qui ne peut s'attaquer au système nerveux que si les réserves de vitamine protectrice sont en quantité insuffisantes pour ne pas être épuisées par l'état fébrile de la phase infectieuse de la maladie. Cette condition est facilitée par l'état de précaréance qui très souvent précède la poliomyélite.

Discussion :

Cette opinion se heurte à un certain nombre de critiques que d'ailleurs l'auteur fait lui-même en partie.

On a vu que JUNGBLUTH et TOOMEY ont essayé la vitamine B dans leurs expériences.

Le premier après introduction de 0,1 cc. de virus dans le cerveau de deux singes, les voit faire tous les deux une paralysie malgré le traitement par la levure pulvérisée injectée quotidiennement à la dose d'un milligramme. On peut objecter à ce travail le trop petit nombre de sujets et les grosse doses de virus employées.

Mais dans ses expériences où la vitamine B était donnée pendant longtemps soit en excès par addition de levure de bière aux rations alimentaires soit en quantité largement suffisante par un régime riche en vitamine B, TOOMEY a obtenu des résultats identiques même quand l'inoculation était faite par l'intestin lorsqu'il y avait carence de la vitamine D. On ne peut objecter ici une inoculation trop virulente puisque les animaux non carencés en ergostérol irradié et qui ne sont pas paralysés ont été soumis au même régime et à la même inoculation.

LUCIE RANDOIN, IVAN, BERTRAND ont étudié les lésions anatomiques provoquées par l'avitaminose B₁ expérimentale sur le système nerveux chez le pigeon. Ils n'ont trouvé qu'une légère atteinte des centres nerveux, des ganglions spinaux et sympathiques. On ne trouve dans l'axe cérébro-spinal qu'un engorgement vasculaire plus ou moins intense, aucune réaction inflammatoire. Les lésions observées sont presque toutes périphériques. Les nerfs sont altérés surtout dans leur partie distale : les fibres dégénérées sont plus nombreuses au voisinage du périnèvre. Ces lésions sont purement parenchymateuses

et impossibles à distinguer de la dégénérescence wallérienne. Les fibres sans myéline ou peu myélinisées sont exceptionnellement atteintes. La guérison clinique, extraordinairement rapide (en 24 heures) par ingestion de vitamine B ne correspond pas à une régénération anatomique des éléments détruits. Des observations comparables ont été faites dans le bériberi. Si la lumière n'est pas complètement faite sur la pathogénie de cette maladie il est certain que l'avitaminose B y joue un rôle important sinon exclusif. Macroscopiquement il n'y a pas de lésion du S. N. C. ; le microscope montre des hémorragies cérébrales, cérébelleuses, médullaires. Les lésions se montrent sur le système nerveux périphérique, siège de névrite parenchymateuse.

En somme la carence en vitamine B provoque des lésions localisées sur le système nerveux périphérique. La vitamine B est un « facteur d'intégrité des nerfs périphériques » (L. RANDOIN) dont le système nerveux central n'a pas besoin.

Or dans la poliomyélite des lésions essentielles, capitales, primitives siègent sur le système nerveux central, le plus souvent sur la moelle et ne dépendent pas d'une lésion des nerfs périphériques qui d'ailleurs à la phase aigue n'est pas constante et que l'examen microscopique montre être de nature inflammatoire.

La vitamine B n'ayant pas de rôle protecteur vis à vis de la moelle, il est probable que sa carence ne met pas le névraxe en état de moindre résistance devant les infections.

Le bériberi et la poliomyélite dit l'auteur ont la même

pathogénie et viennent de la carence de la vitamine B. La différence clinique vient de ce que la disparition des réserves de vitamines B est rapide dans la poliomyélite par suite de l'infection précédant les paralysies, et laisse brutalement le S. N. C. dépourvu de toute protection contre le virus ; tandis que dans le béribéri « la carence est progressivement constituée par une attaque lente et insidieuse et par une erreur de régime longuement continuée ».

Mais l'auteur lui-même cite de nombreux exemples où le béribéri a été précédé par une maladie infectieuse fébrile.

L'observation de tels cas n'est ni nouvelle ni rare. Il est bien connu que les maladies et intoxications : Syphilis, variole, alcoolisme surtout et tout particulièrement le paludisme prédisposent au béribéri, Mc CORMICK lui-même écrit « Au Brésil le béribéri est si fréquemment associé à une condition fébrile préliminaire d'une nature grippale que les cliniciens de ce pays regardent le mal comme fondamentalement infectieux ».

Le béribéri n'est donc pas forcément le résultat d'une carence B plus ou moins lentement constituée mais souvent se présente comme celui d'une carence brusquement précipitée. La poliomyélite ne saurait donc être la conséquence caractéristique d'une avitaminose B brutale. D'ailleurs le béribéri s'accompagne souvent lui-même de fièvre parfois très élevée, c'est donc là un exemple d'association d'un état fébrile et de béribéri.

Si la paralysie infantile était due à une carence de vitamine B, créée ou achevée par l'état infectieux de la

phase préparalytique, elle devrait suivre régulièrement toutes maladies fébriles donc appauvrissantes en facteur B, en temps d'épidémie étant donné les très grandes possibilités de contagion des convalescents grâce à l'extrême morbidité de la maladie de HEINE-MEDIN, d'après l'auteur, sous forme légère ou occulte, et le grand nombre de porteurs sains.

Mc. CORMICK invoque les bons résultats obtenus par la B vitaminothérapie dans certaines maladies nerveuses pour en déduire que le facteur B aurait probablement le même effet heureux dans la poliomyélite. Mais les maladies paralysantes qu'il cite sont des polynévrites, comme le béribéri ; il n'est donc pas surprenant que le facteur antibéri-bérique ait la meilleure influence sur elles grâce à son pouvoir neurotrophique. Même certaines d'entre elles (polynévrites alcooliques, diabétiques) sont considérées comme dues, au moins en partie, à des avitaminoses par certains auteurs (RATHERY, KLOTZ). Mais de cette efficacité dans les polynévrites où les lésions prédominent sur les nerfs, il ne s'ensuit pas que la vitamine B aura forcément la même action dans la poliomyélite où les lésions prédominent de beaucoup sur la moelle. D'après BICKEL, on n'aurait obtenu que de rares succès dans la poliomyélite aiguë, la sclérose en plaques, le tabès, le parkinsonisme.

Le parallèle établi entre la poliomyélite et le béribéri n'est pas suffisant pour entraîner la conviction d'une pathogénie commune.

Si la prédominance du sexe masculin dans le béribéri est nette, dans la poliomyélite elle n'est pas constante.

Pour CLAUDE, les deux sexes sont également atteints ; il en était ainsi à Madrid en 1929. A Paris ces dernières années la morbidité était supérieure chez les filles à ce qu'elle était chez les garçons. L'âge d'élection du béribéri est plus avancé que celui de la poliomyélite : entre quinze et quarante-cinq ans dans le premier cas, au lieu de rester au-dessous de dix ans et le plus souvent même au-dessous de cinq dans la poliomyélite. Le béribéri se voit fréquemment dans les premiers mois de la vie chez les nourrissons au sein dont les mères sont carencées ou précarencées. Au contraire la paralysie infantile est très rare à cet âge.

Si les deux maladies ont des points communs au point de vue clinique, ces points diffèrent par les lésions anatomiques qu'ils traduisent ; l'anatomie pathologique est en effet tout à fait différente. L'évolution, le pronostic ne sont pas du tout les mêmes. Le béribéri ne laisse pas de séquelles avec la fréquence considérable de la poliomyélite. L'oedème n'est pas constant dans la poliomyélite et il est dû à un trouble vaso-moteur. Il est un signe important du béribéri, où sa prédominance constitue la forme clinique du béri-béri humide et où il est dû semble-t-il, à un trouble du métabolisme de l'eau dépendant directement de l'avitaminose B (BICKEL).

A propos de l'épidémie de Naurou de 1910, il ne fait plus de doute, d'après l'auteur, qu'il s'agissait d'une épidémie de maladie de HEINE-MEDIN ayant trouvé un excellent terrain chez la population indigène carencée en vitamine antibéri-bérique. Mais il est à noter que tous les symptômes signalés se voient aussi bien dans le béribéri. Certains mêmes sont plus en faveur du béribéri

que de la poliomyélite (sensation de plénitude de l'estomac, oedème des jambes, tachycardie). De même l'âge des malades (entre 12 et 40 ans) dans la très grande majorité des cas est beaucoup plus celui du béribéri que celui de la poliomyélite ; il y eut très peu de cas chez les jeunes enfants, et trois nourrissons au sein furent atteints comme leur mère : ce sont là deux constatations plus en accord avec le diagnostic de béribéri que de poliomyélite.

Sur 1213 malades, la plupart présentèrent des paralysies, mais celles-ci disparurent à la convalescence habituellement, si bien qu'il ne restait plus que 50 cas de paralysies persistant au bout de trois mois : soit 4 % de séquelle. Les cas de régression totale de paralysies dans les épidémies de poliomyélite ne sont pas en nombre aussi considérable. Dans le Kentucky en 1935 les séquelles paralytiques atteignirent 67 % des malades paralysés pendant la période aiguë. Dans le béribéri au contraire la guérison entraîne en règle la disparition des accidents nerveux. Parfois cependant on observe de l'impotence fonctionnelle surtout du pied par atrophie musculaire.

A notre avis le diagnostic rétrospectif de poliomyélite n'est bien établi que par l'existence de séquelles paralytiques, caractéristiques chez un certain nombre d'anciens malades.

Il est certain que l'hypoavitaminose B sévissait dans l'île à cette époque. L'« obésité spongieuse » constitutionnelle des indigènes signalée avant l'épidémie évoque l'idée d'une forme légère de béribéri humide endé-

mique. Mais surtout en 1910, le régime alimentaire des indigènes était sûrement le même à cette époque qu'en 1926, date où l'existence de l'avitaminose fut démontrée d'une façon péremptoire.

Pour Mc. CORMICK, il ne fait pas de doute que cette carence est la cause du développement de la maladie de HEINE-MEDIN qu'il regarde comme certaine. Mais il est possible qu'en 1910, époque où les grandes épidémies mondiales de poliomyélite avaient déjà commencé à sévir, cette maladie ait été apportée dans l'île par un porteur de germes sains et ce soit rapidement propagée mais dans la grande majorité des cas sous sa forme infectieuse, légère non paralysante à laquelle Mc. CORMICK accorde un énorme pouvoir de propagation.

L'état infectieux ainsi établi aurait précipité la carence en vitamine B déjà existante sous la forme partielle, et fait le lit du bérubéri, comme font fréquemment les infections fébriles, nous l'avons vu plus haut, telles que paludisme, variole, dysenterie, fièvre récurrente. La plupart des cas de paralysie serait en réalité due au bérubéri, ce qui expliquerait la très grande proportion de ces troubles moteurs chez les malades, leur disparition à la convalescence, le petit nombre de séquelles relevant du petit nombre de cas de forme spinale de maladie de HEINE-MEDIN.

Il est difficile de faire un diagnostic rétrospectif certain, mais si cette hypothèse est vraie, c'est la poliomyélite qui créerait l'avitaminose B et ne serait pas favorisée par elle dans sa forme spinale, contrairement à l'opinion de Mc. CORMICK.

Si la simple précairence en vitamine B telle qu'on la rencontre dans le pays de civilisation moderne où se voit la poliomyélite, est responsable de l'atteinte spinale dans cette infection, celle-ci devrait être d'une fréquence extrême dans les pays où sévit le bérubéri étant donné les très nombreuses relations de ces pays avec les premiers et en particulier l'Amérique du Nord si souvent frappée par la poliomyélite épidémique.

Cette fréquence n'a pas été signalée.

Mc. CORMICK explique par une carence partielle antérieure chez les paralysés, que l'état infectieux léger ou inapparent, forme la plus fréquente pour lui de la paralysie infantile, ne soit pas plus souvent suivi de paralysie. Cette carence apparaîtrait pendant les mois d'été surtout à la faveur d'un redoublement d'activité et de l'accélération de la croissance qui nécessitent de grandes dépenses de vitamine B. Mais c'est également en cette saison qu'apparaissent et que sont consommés en plus grande quantité, les fruits, les légumes frais les plus riches en facteur B.

D'ailleurs LESNÉ et CLÉMENT estiment que les rations ordinaires en céréales, légumes et fruits apportent en général les vitamines B à dose suffisante et qu'il suffit d'un régime varié et judicieusement composé pour éviter les troubles pathologiques imputables à l'avitaminose B.

Il ne nous semble pas puvé que la carence en vitamine B soit à la base de la poliomyélite. Seule l'expérimentation faite surtout avec de grosses doses de vitamine B, l'observation clinique et la vitaminothérapie préventive

et curative peuvent nous renseigner sûrement sur l'influence de la vitamine B sur le cours de la poliomyélite. D'après les expériences de JUNGBLUTT et TOOMEY il faudrait des doses fort au-dessus de la normale pour que cette influence existât.

Il est à noter que l'auteur comme les deux précédents envisage le rôle de la vitamine qu'il étudie comme un rôle préventif avant tout.

CONCLUSIONS

Les recherches sur la vitaminothérapie de la poliomyélite n'ont guère été faites sur l'homme.

Mais il est probable que les résultats favorables obtenus chez les singes se retrouvaient chez l'homme en ce qui concerne les vitamines C et D étant donné la grande analogie de la maladie humaine et la maladie simienne, et que certaines expériences se rapprochent encore plus de l'homme par le mode d'inoculation employé.

Vitamine C :

En ce qui concerne les expériences sur la vitamine C, ce sont celles qui permettent les conclusions les plus sûres et les plus nettes, car la vitamine y est plus longuement étudiée, sur un plus grand nombre d'animaux et avec le plus de précision au point de vue des doses, et des moments optimum d'administration de la vitamine, de son origine et du mode d'inoculation.

1. — En ce qui concerne les expériences avec inoculation par voie cérébrale, les plus nombreuses, on voit que l'effet thérapeutique n'est pas proportionnel à la grandeur des doses injectées, ni en relation directe avec la précocité du traitement.

2. — Les meilleurs résultats s'obtiennent en commen-

çant le 3^e jour de l'incubation, et en employant les doses de 5 mg. de vitamine C naturelle injectées quotidiennement sous la peau pendant une période de quinze jours (durée maxima de l'incubation normale chez le rhésus).

3. — Les doses moindres donnent des résultats inférieurs même données dès le 1^{er} jour de l'incubation.

4. — Si on entreprend le traitement le 5^e jour seulement (dernier jour de l'incubation la plus courte chez le rhésus), les doses efficaces s'élèvent considérablement et doivent atteindre des poids de 50 à 100 mg. par jour pour avoir une action comparable aux doses de 5 mg. plus précocement données, alors que ces mêmes fortes doses restaient sans effet quand elles étaient administrées dès le 1^{er} jour de l'incubation.

5. — La vitamine C synthétique a également un pouvoir thérapeutique net mais beaucoup moins élevé que celui de l'acide ascorbique naturel.

6. — Les résultats dans les expériences par inoculation nasale sont différents. Il faut donner de hautes doses de facteur C, pour avoir un résultat, dès le 1^{er} jour de l'incubation (de 50 à 100 mg.) Il est vrai que dans ces expériences le virus employé n'est plus le virus Aycock, mais le R. M. V. (Rockfeller mixed virus) qui donne une incubation plus courte. Ces dernières expériences se rapprochent plus de la maladie humaine par leur mode d'inoculation.

7. — La C vitaminothérapie n'a pas d'effet préventif. Elle n'a pas été essayée sur la maladie cliniquement manifestée.

8. — La valeur de la méthode au point de vue curatif n'étant pas connue, l'intérêt de ces expériences, relativement à une application pratique, est fort diminué puisqu'on ne connaît pas dans la maladie humaine, le premier jour de l'incubation, celle-ci restant silencieuse.

La conclusion pratique de ce travail est qu'on peut en cas d'épidémie se soumettre à un traitement continu par l'acide ascorbique. L'efficacité supérieure du traitement retardé est un inconvénient, car en cas de contagion on se trouve placé dans le cas du traitement commencé le 1^{er} jour de l'incubation sensiblement moins actif. Il est vrai que dans la maladie humaine l'incubation est plus courte que dans la maladie simienne en général, ce qui ne permettrait guère de retarder le traitement.

Les doses déterminées dans les expériences ne sont valables évidemment que pour des rhésus de 2 à 3 kilogrammes, et ne correspondent nullement à celles qu'il faudrait employer chez l'homme et que seules de nombreuses observations fixeraient.

Il ne serait guère possible pendant toute la durée d'une épidémie de soumettre les individus exposés à des injections quotidiennement répétées d'acide ascorbique. Il faudrait le donner per os, circonstance qui changerait également le dosage du médicament. Cette voie ne peut être employée en cas de paralysie infantile manifeste, les troubles digestifs fréquents empêchant l'absorption de la vitamine.

Vitamine D :

1. — En ce qui concerne la vitamine D, la quantité normale apportée par le régime semble suffire pour assurer la protection du singe. C'est là une circonstance heureuse puisque l'excès de la vitamine D longtemps continué n'est pas sans danger.

2. — Mais la carence de la vitamine D n'est probablement pas suffisante à elle seule pour augmenter la réceptivité et agit vraisemblablement avec une autre cause, si pratiquement elle a un rôle. Le pouvoir curatif de la vitamine D n'a pas été recherché.

3. — La technique des expériences a permis d'étudier simultanément l'action des autres vitamines, de montrer que les vitamines A et B n'ont pas d'action sur la poliomyélite et de corroborer les résultats obtenus dans les expériences sur la vitamine C.

Vitamine B :

Quant à la vitamine B, les expériences donnent des résultats négatifs et les résultats cliniques cités par BICKEL ne sont pas plus favorables. L'ensemble d'observations présentées par Mc. CORMICK ne nous semble pas, dans ces conditions, suffire pour affirmer le rôle d'une défaillance des réserves de vitamine B dans la pathogénie de la poliomyélite, d'autant plus que d'autres observations s'opposent à celles que l'auteur invoque.

Dans son article, Mc. CORMICK, lui aussi, envisage plus un rôle prophylactique sur la vitamine B dans la poliomyélite qu'un rôle curatif.

La vitaminothérapie dans le domaine pratique n'est donc pas prouvée pour aucun des facteurs étudiés. Mais le rôle anti-infectieux des vitamines C et B₁, le rôle neurotrophique de cette dernière, font penser que ces deux substances en excès seront utiles dans la poliomyélite, comme agents anti-infectieux et, pour la vitamine B₁ hâter peut-être, la régénération des nerfs en cas de régressions précoces ou tardives des paralysies.

Vu : Le Président de Thèse,

L. TANON.

Vu : Le Doyen,

M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- (. — CLAUS W. JUNGBLUTH (of New-York) : Inactivation of poliomyelitis virus in vitro by crystalline vitamin C (ascorbic acid).
Journal of experimental medicine of New-York,
Volume 62. Octobre 1935.
2. — CLAUS W. JUNGBLUTH : Vitamin C therapy and prophylaxis in experimental poliomyelitis.
Journal of experimental medicine of New-York.
Volume 65. Janvier 1937.
3. — CLAUS W. JUNGBLUTH : Further observations on C therapy in experimental poliomyelitis.
Journal of experimental medicine of New-York.
Volume 66. Octobre 1937.
4. — CLAUS W. JUNGBLUTH et ROSE FEINER : Vitamin C content in monkey tissues in experimental poliomyelitis.
Journal of experimental medicine of New-York.
Volume 66. Octobre 1937.
5. — CLAUS W. JUNGBLUTH : On the mechanism of immunity in experimental poliomyelitis.
Journal of infectious diseases. Avril 1936.
6. — J. FAGUET : A propos de la C vitaminothérapie.
Gazette des hôpitaux. Avril 1937.

7. — SORET : Propriétés thérapeutiques des vitamines.
Thèse Paris 1937.
8. — GIROUD — RATSIMAMANGA — RABINOVIC —
HARTMANN : Les besoins en vitamine C et leur
satisfaction chez l'homme. Résultats de quel-
ques dosages.
La Presse médicale. Décembre 1937.
9. — BIGWOOD. Méthodes d'appréciation de l'état de nu-
trition des enfants et des adolescents dans ses
rapports avec une alimentation défectueuse.
Tests physiologiques : signes révélateurs de
précarences vitaminiques latentes.
*Bulletin trimestriel de l'organisation d'Hygiène
de la S. D. N. Tome 6. p. : 177. Février 1937.*
10. — G. MOURIQUAND. La vitamine C devant la clini-
que et l'expérimentation.
Le Monde médical. Juin 1936.
11. — John A. TOOMEY. Spread of poliomyelitis virus
from the gastro-intestinal tract.
*Proceeding of the Society for experimental bio-
logy and medicin. Tome 31. p. : 680.*
12. — A. B. MARFAN : la Vitamine D, principe antira-
chitique, ergostérol irradié.
Le Monde médical. Juin 1936.
- 13 — MC. CORMICK (TORONTO). Poliomyelitis : B defi-
ciency as possible factor in susceptibility.
*Canadian medical Association journal. Volume
38. Mars 1938.*

14. — E. LESNÉ et R. CLÉMENT : les Vitamines B anti-névritiques, de croissance et d'entretien.
Le Monde medical. Juin 1936.
15. — G. BICKEL (GENÈVE) : Acquisitions récentes de la thérapeutique par les vitamines.
Revue médicale de la Suisse romande. Janvier 1938.
16. — SAVY : Traitement de la poliomyélite.
Thérapeutique clinique.
17. — LESNÉ : Existe-t-il une vitaminothérapie des maladies infectieuses
Bulletin général de thérapeutique, volume 86, 1935. p. 303.
18. — LUCIE RANDOIN : La nature chimique des vitamines et leur rôle dans les organismes animaux.
Le Monde médical. Juin 1936.
19. — MC BRYDE, (DURHAM) : La poliomyélite dans le Kentucky.
American Journal of diseases of children : Volume 54 : Octobre 1937. p. : 866.
20. — TANON et BESSON. La poliomyélite aiguë pendant ces trois dernières années à Paris.
Bulletin de l'Académie de Médecine, tome 116. 1 Décembre 1936.
21. — H. CLAUDE. Maladie de HEINE-MEDIN.
Maladies du système nerveux.
22. — JOYEUX et SIRCÉ. Béribéri.
Médecine coloniale.

IMPRIMERIE SPÉCIALE DE LA LIBRAIRIE LEGRAND
